



Open Archive Toulouse Archive Ouverte

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/21200>

To cite this version:

Molmy, Mathilde. *Marqueurs d'inflammation chez les bovins: corrélation chez les mêmes animaux entre les données cliniques et l'examen post-mortem*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2018, 100 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

MARQUEURS DE L'INFLAMMATION CHEZ LES BOVINS : CORRELATION CHEZ LES MEMES ANIMAUX ENTRE LES DONNEES CLINIQUES ET L'EXAMEN POST-MORTEM

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

MOLMY, Mathilde

Née, le 07 avril 1992 à CHATENAY-MALABRY (92)

Directeur de thèse : M. Renaud MAILLARD

JURY

PRESIDENT :
M. Gérard CAMPISTRON

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSEESSEURS :
M. Renaud MAILLARD
M. Fabien CORBIERE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture de l'Alimentation
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

Directrice : Madame Isabelle CHMITELIN

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. AUTEFAGE André, *Pathologie chirurgicale*
- Mme CLAUW Martine, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. DELVERDIER Maxence, *Anatomie Pathologique*
- M. ENJALBERT Francis, *Alimentation*
- M. FRANC Michel, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1^o CLASSE

- M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
- M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
- M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, *Pathologie de la Reproduction*
- M. DUCOS Alain, *Zootéchnie*
- M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie des ruminants*
- Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme HAGEN-PICARD, Nicole, *Pathologie de la reproduction*
- M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*
- M. SANS Pierre, *Productions animales*
- Mme TRUMEL Catherine, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2^o CLASSE

- M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*
- Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*
- Mme CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. GUERIN Jean-Luc, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme LACROUX Caroline, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, *Anatomie pathologique*
- M. MAILLARD Renaud, *Pathologie des Ruminants*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme MICHAUD Françoise, *Professeur d'Anglais*
M SEVERAC Benoît, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*
Mme DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. JOUGLAR Jean-Yves, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*
Mme MEYNADIER Annabelle, *Alimentation*
M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*
M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*
Mme BENNIS-BRET Lydie, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mme BIBBAL Delphine, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme BOUHSIRA Emilie, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*
M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*
M. CUEVAS RAMOS Gabriel, *Chirurgie Equine*
Mme DANIELS Hélène, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
Mme DAVID Laure, *Hygiène et Industrie des aliments*
Mme DEVIERS Alexandra, *Anatomie-Imagerie*
M. DOUET Jean-Yves, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mme FERRAN Aude, *Physiologie*
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme LALLEMAND Elodie, *Chirurgie des Equidés*
Mme LAVOUE Rachel, *Médecine Interne*
M. LE LOC'H Guillaume, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. LIENARD Emmanuel, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, *Pathologie Chirurgicale*
Mme MILA Hanna, *Elevage des carnivores domestiques*
M. NOUVEL Laurent, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
Mme PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme PAUL Mathilde, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
M. VERGNE Timothée, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales réglementées*
M. RABOISSON Didier, *Productions animales (ruminants)*
M. VOLMER Romain, *Microbiologie et Infectiologie*
Mme WARET-SZKUTA Agnès, *Production et pathologie porcine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

M. CARTIAUX Benjamin, *Anatomie-Imagerie médicale*
Mme COSTES Laura, *Hygiène et industrie des aliments*
M. GAIDE Nicolas, *Histologie, Anatomie Pathologique*
M. JOUSSERAND Nicolas, *Médecine interne des animaux de compagnie*

Remerciements

Aux membres du jury de thèse :

A Monsieur le Professeur Gérard Campistron

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Physiologie – hématologie

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,
Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Renaud Maillard

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie des ruminants

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse, qui m'a guidé avec disponibilité
et gentillesse,
Mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Fabien Corbière

Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie des ruminants

Qui m'a fait l'honneur de participer à ce jury de thèse, et qui m'a guidé pour la réalisation des
statistiques avec patience et disponibilité,
Mes plus sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES ABBREVIATIONS.....	12
INTRODUCTION	13

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I/ LES MARQUEURS DU SYNDROME INFLAMMATOIRE CHEZ LES BOVINS : NATURE, VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES ET METHODES DE DOSAGE.....	15
--	-----------

1. MECANISMES DE LA REPOSE INFLAMMATOIRE	15
2. PARAMETRES HEMATOLOGIQUES.....	17
<i>A. La lignée blanche chez les bovins</i>	17
<i>B. Intervalles de référence de la formule leucocytaire chez les bovins.....</i>	18
<i>C. Méthodes d'analyse</i>	21
<i>D. Modifications physiologiques de la formule leucocytaire.....</i>	21
<i>E. Modifications leucocytaires et diagnostic des syndromes inflammatoires</i>	22
a. Neutrophilie ou neutropénie.....	22
b. Atteintes des autres cellules de la lignée blanche.....	25
c. Modifications morphologiques.....	25
<i>F. Autres modifications hématologiques associées à un syndrome inflammatoire.....</i>	27
3. LES PROTEINES DE LA PHASE AIGUË DE L'INFLAMMATION CHEZ LES BOVINS.....	27
<i>A. Les protéines positives</i>	28
a. Le fibrinogène.....	28
i. Nature.....	28
ii. Fonctions biologiques.....	30
iii. Rôle dans le syndrome inflammatoire	31
iv. Concentrations et variations physiologiques	32
v. Méthodes de dosage	35
b. L'haptoglobine.....	37
i. Nature.....	37
ii. Fonctions biologiques.....	37
iii. Rôle dans la réponse inflammatoire.....	39
iv. Concentrations et variations physiologiques	40
v. Méthodes de dosage	40
c. Les protéines sériques amyloïdes A (SAA).....	41
i. Nature.....	41
ii. Fonctions biologiques et rôle dans le syndrome inflammatoire.....	42
iii. Concentrations et variations physiologiques.....	43
iv. Méthodes de dosage	43
<i>B. Les protéines négatives.....</i>	43
a. L'albumine.....	43
i. Nature.....	43
ii. Fonctions biologiques.....	44

b. Les immunoglobulines	45
i. Concentrations et variations physiologiques des protéines totales, de l'albumine et des globulines	46
ii. Méthodes de dosage.....	47
C. Autres marqueurs de l'inflammation utilisables chez les bovins.....	47
a. La lactoferrine et le fer sérique.....	47
b. L'orosomucoïde ou l' α -1- acide glycoprotéine	48
c. La céruloplasmine (ou céruléoplasmine).....	49
II/ APPLICATION EN MEDECINE BOVINE : INTERETS DIAGNOSTIQUES DES MARQUEURS DE L'INFLAMMATION	50
1. LESIONS DE L'APPAREIL DIGESTIF	50
A. Les réticulopéritonites traumatiques.....	50
a. Phase aiguë	50
b. Phase chronique.....	51
B. Les péritonites	52
a. Définition et symptômes.....	52
b. Analyses hématologiques et biochimiques.....	53
c. Analyse du liquide d'épanchement.....	54
2. LESIONS DE L'APPAREIL URO-GENITAL.....	55
A. Les mammites.....	55
a. Variations des PPA dans le lait.....	55
b. Mécanismes de variations des PPA dans le lait.....	55
c. Variations des PPA selon l'étiologie	55
d. Variations des PPA selon la sévérité de l'atteinte	56
B. Les pyélonéphrites	57
a. Définition et expression clinique.....	57
b. Examens complémentaires et intérêts des marqueurs de l'inflammation	57
3. LESIONS DE L'APPAREIL CARDIO-RESPIRATOIRE	58
A. Les bronchopneumonies.....	58
a. Définition et expression clinique.....	58
b. Examens complémentaires et intérêts des marqueurs de l'inflammation	58
B. Les péricardites	59
a. Définition et expression clinique.....	59
b. Examens complémentaires et intérêts des marqueurs de l'inflammation	60
4. AFFECTIONS INFLAMMATOIRES NERVEUSES PRINCIPALES CHEZ LES BOVINS: LES MENINGITES ET MENINGO-ENCEPHALITES	61
A. Définition et symptômes	61
B. Diagnostic biochimique et intérêts des marqueurs de l'inflammation.....	62
5. AFFECTIONS LOCOMOTRICES PRINCIPALES CHEZ LES BOVINS : LES ARTHRITES.....	62
A. Définition et étiologie	62
B. Examens complémentaires.....	63
C. Intérêts des marqueurs de l'inflammation.....	64

ETUDE RETROSPECTIVE

III/ CORRELATIONS ENTRE LES MARQUEURS DE L'INFLAMMATION ET L'EXAMEN POST-MORTEM	67
1. OBJECTIF.....	67
2. MATERIEL ET METHODES	67
3. RESULTATS.....	69
<i>A. Comparaison des animaux présentant un processus inflammatoire et ceux n'en présentant pas</i>	<i>69</i>
a. Comparaison des valeurs de fibrinogène.....	69
b. Comparaison des valeurs de protéines totales	71
c. Comparaison des valeurs d'albumine.....	72
d. Comparaison des valeurs de globulines	73
<i>B. Effet de l'administration d'un traitement anti-inflammatoire préalable à l'admission</i>	<i>75</i>
a. Comparaison des valeurs de fibrinogène.....	75
b. Comparaison des valeurs de protéines totales	76
c. Comparaison des valeurs de l'albumine	77
<i>C. Effet de la sévérité de l'atteinte inflammatoire.....</i>	<i>77</i>
a. Comparaison des valeurs de fibrinogène.....	78
b. Comparaison des valeurs de protéines totales	79
c. Comparaison des valeurs d'albumine.....	80
d. Comparaison des valeurs de globulines	81
<i>D. Valeurs du fibrinogène, des protéines totales et de l'albumine chez des bovins présentant différentes affections à composante inflammatoire</i>	<i>82</i>
<i>E. Affections digestives.....</i>	<i>84</i>
<i>F. Affections nerveuses</i>	<i>85</i>
4. DISCUSSION	85
<i>A. Performance diagnostique.....</i>	<i>85</i>
<i>B. Atteintes digestives.....</i>	<i>86</i>
<i>C. Sévérité</i>	<i>87</i>
<i>D. Effets des anti-inflammatoires.....</i>	<i>87</i>
<i>E. Biais.....</i>	<i>88</i>
 CONCLUSIONS.....	 90
 BIBLIOGRAPHIE.....	 91

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Mécanismes intervenant dans la mise en place d'une réponse inflammatoire (d'après Borghetti et al. 2009).	15
Figure 2 : Mécanismes d'adhésion puis d'activation des polynucléaires neutrophiles sur les sites d'inflammation (d'après Kaneko et al. 2008).	23
Figure 3 : Étalement sanguin d'un veau montrant un métamyélocyte, coloration May-Grünwald Giemsa (d'après Weiss et Wardrop, 2010).	23
Figure 4: Étalement sanguin montrant un polynucléaire neutrophile toxique, coloration May-Grünwald Giemsa. Le cytoplasme est largement basophile, un corps de Döhle est indiqué par la plus petite des deux flèches (d'après Thrall, 2004).	26
Figure 5: : Étalement sanguin d'un caprin montrant un polynucléaire neutrophile dont le noyau présente un défaut de segmentation, coloration May-Grünwald Giemsa (d'après Weiss et Wardrop, 2010).	26
Figure 6: Structure quaternaire de la molécule de fibrinogène (d'après Herrick et al. 1999).	29
Figure 7 : Rôle du domaine α C dans l'agrégation du fibrinogène (d'après Tsurupa et al. 2012).	30
Figure 8: Illustration du résultat obtenu après application de la méthode de Millar. La concentration en Fb (mL/100 mL) est obtenue en calculant $AB/AC \times 100$.	36
Figure 9: Capture de l'hémoglobine par l'haptoglobine puis de la dégradation de l'hémoglobine par un macrophage (d'après Santos 2015).	38
Figure 10 : Les différents types d'interactions possible entre les nanoparticules et l'albumine (d'après Chatterjee et Mukherjee, 2014).	44
Figure 11 : Épanchement, fibrine et abcès dans la cavité péritonéale observée par échographie abdominale, le réseau étant visible à gauche, l'atrium du rumen à droite (cliché : service de pathologie des ruminants ENVT).	52
Figure 12 : SAA et Hp moyennes en fonction des agents pathogènes responsables de mammites (d'après Pyörälä et al. 2011). <i>Les Streptococcus considérés sont Streptococcus uberis et Streptococcus dysgalactiae.</i>	56
Figure 13 a et b : Répartition des valeurs du fibrinogène mesuré chez les bovins inclus dans l'étude, à gauche sans différencier le groupe I et II, à droite en les différenciant : les bovins présentant un syndrome inflammatoire (groupe I) sont présentés en rose tandis que les bovins sans syndrome inflammatoire (groupe II) sont présentés en vert.	69
Figure 14 : Courbe de la sensibilité en fonction de la spécificité du fibrinogène (dite courbe ROC).	70
Figure 15 a et b: Répartition des valeurs de protéines totales mesurées chez tous les bovins inclus dans l'étude.	71
Figure 16: Courbe de la sensibilité en fonction de la spécificité des protéines totales (dite courbe ROC).	72
Figure 17 a et b : Répartition des valeurs de l'albumine mesurées chez tous les bovins inclus dans l'étude.	73
Figure 18 a et b : Répartition des valeurs de globulines mesurées chez tous les bovins inclus dans l'étude.	73
Figure 19 : Courbe de la sensibilité de la mesure des globulines en fonction de sa spécificité.	74
Figure 20: Répartition des valeurs du fibrinogène des bovins présentant un syndrome inflammatoire.	75

Figure 21 : Répartition des valeurs de protéines totales des bovins présentant un syndrome inflammatoire.....	76
Figure 22: Répartition des valeurs d'albumine des bovins présentant un syndrome inflammatoire.....	77
Figure 23 : Répartition des valeurs de fibrinogène des bovins selon la sévérité de la ou des lésion(s).....	78
Figure 24: Répartition des valeurs de protéines totales des bovins selon la sévérité de la ou des lésion(s).	79
Figure 25 : Répartition des valeurs d'albumine des bovins selon la sévérité de la ou des lésion(s).....	80
Figure 26 : Répartition des valeurs d'albumine des bovins selon la sévérité de la ou des lésion(s).....	81
Figure 27 : Tracé de la courbe ROC pour évaluer l'efficacité du Fb à dépister le syndrome jéjunal hémorragique parmi d'autres affections inflammatoires digestives.	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Intervalles de référence de la lignée blanche chez les bovins.....	19
Tableau 2 : PPA majeures et mineures selon les différentes espèces (d'après Jain et al. 2011).	28
Tableau 3 : Mécanismes d'induction de la réponse inflammatoire par le fibrinogène (d'après Davalos et Akassoglou, 2012)	32
Tableau 4 : Intervalles de référence chez des bovins sains.....	34
Tableau 5 : Intervalles de référence de l'haptoglobine chez des bovins sains.....	40
Tableau 6 : Intervalles de référence de la protéine sérique amyloïde A chez des bovins sains.	43
Tableau 7 : Intervalles de référence des protéines totales, albumine et globulines chez des bovins sains.	46
Tableau 8 : Caractéristiques du liquide synovial en fonction de l'affection articulaire chez les chevaux et bovins, (d'après Smith 2009, et Desrochers et Francoz, 2014).	63
Tableau 9 : Comparaison des valeurs de fibrinogène présentées par des groupes de bovins atteints plus ou moins sévèrement via un test de Wilcoxon.	78
Tableau 10 : Comparaison des valeurs de protéines sériques des groupes de bovins atteints plus ou moins sévèrement via un test de Student.	79
Tableau 11 : Comparaison des valeurs de globulines présentées par des groupes de bovins atteints plus ou moins sévèrement via un test de Wilcoxon.	81

LISTE DES ABBREVIATIONS

ALB	<i>Albumine</i>
ADP	<i>Adénosine diphosphate</i>
ATP	<i>Adénosine triphosphate</i>
AUC	<i>Area Under Curve</i>
BVDV	<i>Virus du complexe de la diarrhée virale bovine</i>
CIVD	<i>Coagulation intravasculaire disséminée</i>
FB	<i>Fibrinogène</i>
FIG	<i>Figure</i>
ICAM	<i>Molécule d'adhésion intercellulaire</i>
IL-1	<i>Interleukine-1</i>
IL-6	<i>Interleukine-6</i>
IL-8	<i>Interleukine-8</i>
LBP	<i>Lipopolysaccharide binding protein</i>
LTB4	<i>Leukotriene-B4</i>
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein 1</i>
MIP-1	<i>Macrophage inflammatory protein-1</i>
MMP	<i>Matrix metalloproteinase</i>
ns	<i>Résultat non significatif</i>
*	<i>Résultat significatif avec $P.value \leq 0,05$</i>
**	<i>Résultat significatif avec $P.value \leq 0,01$</i>
***	<i>Résultat significatif avec $P.value \leq 0,001$</i>
PPA	<i>Protéines de la phase aigue de l'inflammation</i>
PT	<i>Protéines totales</i>
ROC (Courbe)	<i>Receiver operating characteristic</i>
RPT	<i>Réticulo-péritonite traumatique</i>
SAA	<i>Protéine sérique amyloïde A</i>
TLR-4	<i>Toll-Like Receptor 4</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor α</i>
TAB	<i>Tableau</i>

Introduction

Les syndromes inflammatoires sont fréquents chez les bovins et sont majoritairement d'origine infectieuse. Les mettre en évidence n'est pas toujours facile, notamment lors d'affections subcliniques, d'affections chroniques non actives ou lorsque l'expression clinique est fruste, et nécessite parfois l'utilisation de biomarqueurs (Schelcher et al. 2014). Les objectifs de l'utilisation de biomarqueurs, en plus du but diagnostique, sont de différencier une infection généralisée d'une infection locale, d'avoir un suivi biochimique au cours du traitement afin d'évaluer son efficacité et d'établir un pronostic.

Plusieurs critères sont donc établis pour caractériser un biomarqueur fiable : il présente une valeur basale très faible, mais augmente rapidement et de façon importante en cas d'inflammation. Il présente un intervalle de référence étroit, et n'est pas influencé par des conditions non relatives à l'inflammation (âge, sexe, race, transport, statut nutritionnel...). Son niveau de réponse dépend de la quantité de tissu lésé. Sa concentration sérique diminue rapidement en cas de guérison ou de réponse à un traitement et augmente à nouveau en cas de rechute ou d'infection secondaire (Kent, 1992). Combiner plusieurs biomarqueurs permet d'accroître leur performance diagnostique.

Lors d'hospitalisations de bovins dans l'unité de Pathologie des Ruminants de l'ENVT, les principaux marqueurs couramment employés sont les protéines totales associées à l'albumine, et le fibrinogène. L'objectif de cette étude est donc d'évaluer leur performance diagnostique pour détecter les syndromes inflammatoires.

Dans une première partie, seront présentés les marqueurs de l'inflammation utilisés chez les bovins puis dans une deuxième partie, leurs intérêts diagnostiques en fonction des grandes pathologies inflammatoires fréquemment rencontrées. La troisième partie sera consacrée à l'étude rétrospective menée pour caractériser plus précisément les corrélations entre le diagnostic post-mortem de bovins présentant une affection inflammatoire et les valeurs de protéines totales, albumine et de fibrinogène qu'ils présentaient lors de l'admission.

**Parties 1 et 2 :
Étude bibliographique**

I/ Les marqueurs du syndrome inflammatoire chez les bovins : nature, variations physiologiques et méthodes de dosage

1. Mécanismes de la réponse inflammatoire

Un stimulus d'origine infectieuse, traumatique, néoplasique, toxique ou immunitaire, implique systématiquement une inflammation locale puis une succession d'événements aboutissant à une réponse systémique, alors appelée la réaction inflammatoire aiguë. Cette réponse est issue de l'interaction entre le système nerveux central et le système immunitaire via de nombreux effecteurs : cytokines, hormones, neurotransmetteurs et neuropeptides (Borghetti et al. 2009).

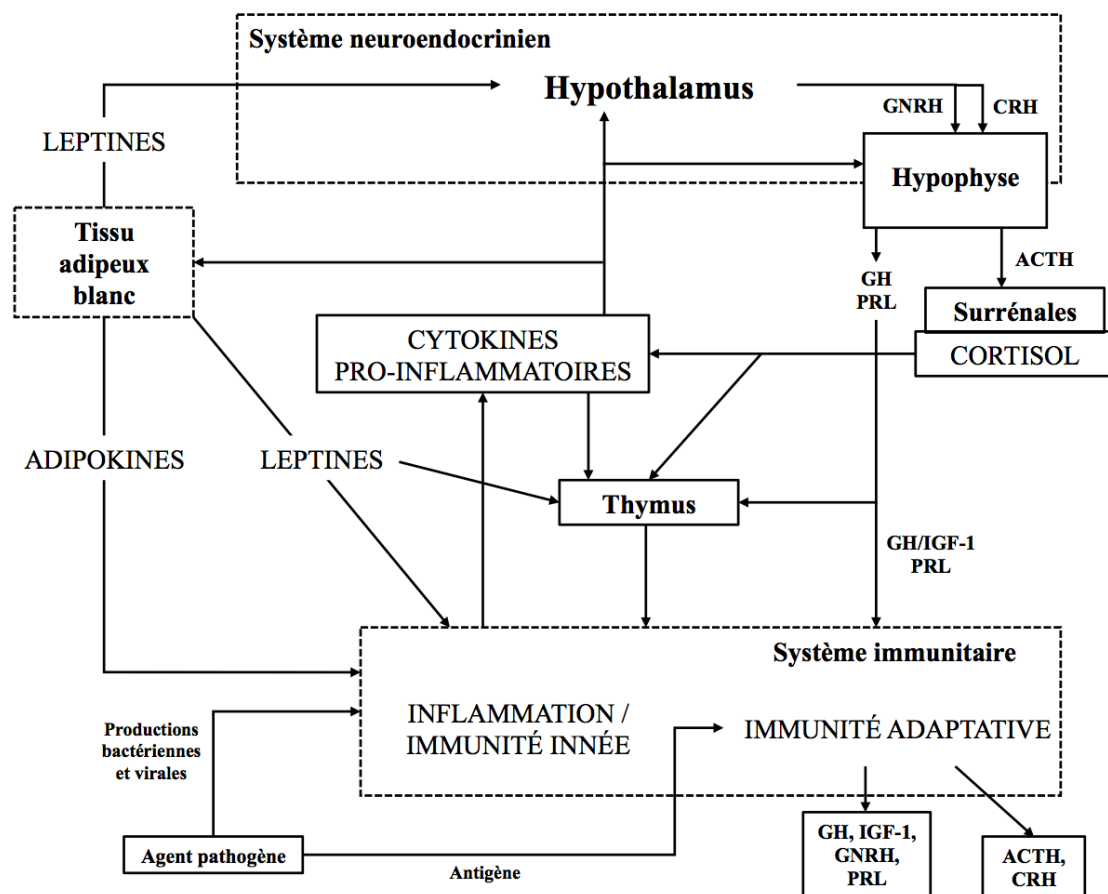


Figure 1 : Mécanismes intervenant dans la mise en place d'une réponse inflammatoire (d'après Borghetti et al. 2009).

En effet, l'élément pathogène est reconnu et lié à une protéine sérique, généralement la LBP, qui le livre aux récepteurs CD14 présents sur la surface des macrophages et autres cellules

inflammatoires. Le récepteur est alors activé et induit la production de cytokines, des peptides de bas poids moléculaire sécrétés par des leucocytes activés (alors appelés interleukines) ou par d'autres cellules (Ceciliani et al. 2012).

Les cytokines peuvent être divisées en 3 groupes (Jain et al. 2011), (Guys et al. 2005) :

- Les cytokines qui inhibent ou stimulent la prolifération des cellules : IL-2, IL-3, IL-4, IL-7, IL-10, IL-11, IL-12 et le GM-CSF (facteur stimulant les colonies de granulocytes et macrophages),
- Les cytokines pro-inflammatoires : TNF- α/β , IL-1 α/β , IL-6, IFN- α/γ , IL-8, la macrophage inhibitory protein-1,
- Les cytokines anti-inflammatoires : antagonistes du récepteur de l'IL-1, les récepteurs de l'IL-1, la TNF- α binding protein et l'IL-1 binding protein.

Les cytokines pro-inflammatoires sont synthétisées localement ou par les cellules du système nerveux central (principalement par les astrocytes et par les cellules de la microglie). Elles sont responsables de l'activation des précurseurs de la lignée blanche, de la croissance des fibroblastes et macrophages au sein des tissus inflammatoires, via leur action sur l'activité endocrine.

Elles agissent notamment (Gruys et al. 2005):

- Sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, en provoquant la diminution de sécrétion d'hormones de croissance, ainsi que l'apparition de signes caractéristiques tels que la fièvre et anorexie. Un bilan azoté négatif et le catabolisme des cellules musculaires sont aussi constatés. Les cytokines pro-inflammatoires, à l'origine de la libération de PPA agiraient sur le métabolisme des sucres et diminueraient la prise alimentaire.
- Sur les glandes surrénales via l'axe hypothalamo-hypophysaire, provoquant l'augmentation de production de cortisol,
- Sur le thymus, provoquant la prolifération intra-thymique des précurseurs de la lignée T,
- Sur le foie : Les cytokines pro-inflammatoires provoquent la suppression du cytochrome p450 et la synthèse de métallothionéines, qui contribuent au catabolisme de nombreuses toxines et qui pourraient augmenter la capture cellulaire d'ions

métalliques. Ceci contribue notamment, avec la diminution de la transferrine et de la lactoferrine, à la diminution du fer circulant, essentiel à la multiplication bactérienne.

De plus, il existe un rétrocontrôle négatif hépatique. Après la stimulation par les cytokines pro-inflammatoires, les cellules de Kupffer sécrètent de l'IL-6, qui diminue la production d'IL-1 et de TNF- α .

Les cytokines sont rapidement éliminées de la circulation systémique. En effet, ce sont des molécules ayant une demi-vie très courte, elles ne présentent donc pas d'intérêt diagnostique, au contraire des protéines de la phase aigüe de l'inflammation.

En complément des cytokines, les glucocorticoïdes permettent la stimulation des hépatocytes par l'IL-6 et la diminution de la production des cytokines par les monocytes et macrophages.

La réponse inflammatoire a des effets bénéfiques en isolant l'élément pathogène mais peut entraîner des dommages tissulaires importants, notamment via la libération de radicaux libres. Évaluer la réponse inflammatoire afin d'adapter le traitement à administrer est donc important et peut se faire via différents paramètres ou marqueurs.

2. Paramètres hématologiques

A. La lignée blanche chez les bovins

La lignée blanche joue un rôle essentiel dans la réponse inflammatoire. Les leucocytes sont produits dans la moelle osseuse mature majoritairement, les lymphocytes étant aussi produits dans les tissus lymphoïdes. Le leucogramme ne représente qu'une fraction des leucocytes puisqu'il ne tient pas compte des leucocytes marginés, liés aux cellules endothéliales (Roland et al. 2014).

Chez les chats, chiens et veaux de moins de 2 semaines d'âge, les neutrophiles sont les leucocytes majoritaires devant les lymphocytes du compartiment vasculaire (Bellier et Cordonnier, 2010). A partir de 3 mois chez le veau, le nombre de lymphocytes augmente, dépasse celui des neutrophiles et représente 70 à 80 % des leucocytes, cette inversion de formule demeure à l'âge adulte (Roland et al. 2014). Les bovins adultes ont donc davantage

de lymphocytes et présentent le plus bas ratio neutrophiles / lymphocytes (soit environ 0,5) de toutes les espèces domestiques.

Le nombre d'éosinophiles augmente à partir de l'âge de 2 ans et ne se stabilise qu'après l'âge de 6 ans chez les bovins.

B. Intervalles de référence de la formule leucocytaire chez les bovins

De nombreux auteurs ont établi des intervalles de référence à partir d'animaux considérés sains permettant l'interprétation des leucogrammes (Tab. 1).

Une étude comparant l'évolution des intervalles de référence entre 1957 et 2006 a montré peu de variation du nombre de leucocytes total. Les auteurs ont cependant constaté que le nombre de lymphocytes était plus élevé dans les élevages non testés BVD que dans les élevages testés, et les intervalles de référence étaient plus élevés pour la race laitière Pie Rouge de Norvège que pour les autres races laitières incluses dans l'étude (George et al. 2010).

Tableau 1: Intervalles de référence de la lignée blanche chez les bovins. *L'astérisque indique une différence significative des intervalles en période post-vêlage.*

Cellules (unité)	Nombre d'animaux	Intervalle de référence	Moyenne \pm écart-type	Stade physiologique	Race	Référence
Leucocytes (x 10 ⁹ /L)	254 veaux 82 femelles	3,84 – 19,55* 4,90 – 12,45	9,87 \pm 3,90 7,70 \pm 1,85	Veaux de 1 à 9 mois Lactation	Holstein	(Panousis et al. 2018)
	145 femelles	4,7 – 13,9 5,4 – 14,0		3 jours après vêlage 30 jours après vêlage	Holstein	(Moretti et al. 2017)
	58 femelles	4,9 – 12,0	8,4	Milieu de lactation	Laitière	(George et al. 2010)
		5,1 – 13,3				(Wood et al. 2010)
		5 - 10				(Kraft et al. 2005)
		4,0 -12,0				(Schalm, Jain 1986)
	172 femelles	2,6 – 14,6 5,6 – 13,7 6,3 – 14,4 3,8 – 11,0		1 à 14 jours 2 semaines à 6 mois 6 mois à 2 ans 2 ans et plus	Holstein	(Lumsden et al. 1980)
Neutrophiles (x 10 ⁹ /L)	254 veaux 82 femelles	0,82 – 14,38* 1,47 – 7,57	5,15 \pm 3,26 3,64 \pm 1,55	Veaux de 1 à 9 mois Lactation	Holstein	(Panousis et al. 2018)
	145 femelles	2,6 – 12,7* 1,5 – 9		3 jours après vêlage 30 jours après vêlage	Holstein	(Moretti et al. 2017)
	58 femelles	1,8 – 6,3	4,0	Milieu de lactation	Laitière	(George et al. 2010)
		1,7 – 6,0				(Wood et al. 2010)
		1,0 – 3,5				(Kraft et al. 2005)
		0,6 – 4,0				(Schalm, Jain 1986)
	172 femelles	Segmentés : 0,6 – 9,4 0,6 – 6,1 1,0 – 4,6 0,7 – 4,9		1 à 14 jours 2 semaines à 6 mois 6 mois à 2 ans 2 ans et plus	Holstein	(Lumsden et al. 1980)
Lymphocytes (x 10 ⁹ /L)	254 veaux 82 femelles	1,43 – 8,16* 1,17 – 4,83	4,13 \pm 1,71 3,00 \pm 0,79	Veaux de 1 à 9 mois Lactation	Holstein	(Panousis et al. 2018)
	145 femelles	3,9 –13,8* 1,6 – 7,7		3 jours après vêlage 30 jours après vêlage	Holstein	(Moretti et al. 2017)
	58 femelles	1,6 – 5,6	3,6	Milieu de lactation	Laitière	(George et al. 2010)
		1,8 – 8,1				(Wood et al. 2010)
		2,5 – 5,5				(Kraft et al. 2005)
		2,5 – 7,5				(Schalm, Jain 1986)

Cellule (unité)	Nombre d'animaux	Intervalle de référence	Moyenne \pm écart-type	Stade physiologique	Race	Référence
Lymphocytes (x 10 ⁹ /L)	172 femelles	1,0 – 6,4 2,2 – 8,7 3,4 – 9,4 1,0 – 5,8		1 à 14 jours 2 semaines à 6 mois 6 mois à 2 ans 2 ans et plus	Holstein	(Lumsden et al. 1980)
Monocytes (x 10 ⁹ /L)	254 veaux 82 femelles	0,02 – 1,25 0,18 – 1,06	0,25 \pm 0,28 0,58 \pm 0,20	Veaux de 1 à 9 mois Lactation	Holstein	(Panousis et al. 2018)
	145 femelles	0,0 – 2,8 0,0 – 1,1		3 jours après vêlage* 30 jours après vêlage	Holstein	(Moretti et al. 2017)
	58 femelles	0 – 0,8	0,4	Milieu de lactation	Laitière	(George et al. 2010)
		0,1 – 0,7				(Wood et al. 2010)
		0 – 0,3				(Kraft et al. 2005)
		0,025 – 0,84				(Schalm, Jain 1986)
	172 femelles	0,0 – 1,2 0,8 – 1,2 0,0 – 1,0 0,0 – 0,9		1 à 14 jours 2 semaines à 6 mois 6 mois à 2 ans 2 ans et plus	Holstein	(Lumsden et al. 1980)
Eosinophiles (x 10 ⁹ /L)	254 veaux 82 femelles	0,03– 1,19 0,06 – 0,81	0,28 \pm 0,34 0,23 \pm 0,18	Veaux de 1 à 9 mois Lactation	Holstein	(Panousis et al. 2018)
	145 femelles	0,0 – 1,6 0,0 – 1,3		3 jours après vêlage 30 jours après vêlage	Holstein	(Moretti et al. 2017)
	58 femelles	0 – 0,9	0,3	Milieu de lactation	Laitière	(George et al. 2010)
		0,1 – 1,2				(Wood et al. 2010)
		0,3 – 1,5				(Kraft et al. 2005)
		0 – 2,4				(Schalm, Jain 1986)
	172 femelles	0,0 – 0,1 0,0 – 0,1 0,0 – 0,1 0,0 – 0,1		1 à 14 jours 2 semaines à 6 mois 6 mois à 2 ans 2 ans et plus	Holstein	(Lumsden et al. 1980)
Basophiles (x 10 ⁹ /L)	254 veaux 82 femelles	0,02– 0,22 0,03 – 0,11	0,07 \pm 0,06 0,06 \pm 0,02	Veaux de 1 à 9 mois Lactation	Holstein	(Panousis et al. 2018)
	58 femelles	0 – 0,9	0,3	Milieu de lactation	Laitière	(George et al. 2010)
		0 – 0,2				(Wood et al. 2010)
		0 – 0,1				(Kraft et al. 2005)

Cellule (unité)	Nombre d'animaux	Intervalle de référence	Moyenne \pm écart-type	Stade physiologique	Race	Référence
Basophiles (x 10 ⁹ /L)		0,025 – 0,84				(Schalm, Jain 1986)
	172 femelles	0,0 – 0,1 0,0 – 0,1 0,0 – 0,1 0,0 – 0,1		1 à 14 jours 2 semaines à 6 mois 6 mois à 2 ans 2 ans et plus	Holstein	(Lumsden et al. 1980)

C. Méthodes d'analyse

L'analyse hématologique se fait sur tube EDTA/K3 ou EDTA/Na₂ (acide éthylène diamine tétra-acétique – potassium à la concentration de 1,27 mg/mL de sang ou disodium à la concentration de 1,5 mg/mL de sang) quelques heures seulement après le prélèvement pour que la morphologie cellulaire ne soit pas altérée ou 24 heures après le prélèvement s'il est conservé à 4°C. L'EDTA reste l'anticoagulant qui permet la meilleure conservation de la morphologie cellulaire sur étalement sanguin, communément appelé « frottis » de bovins, ovins, chiens et chevaux (Falconer et Chapman, 1977). L'héparine n'est pas recommandée car elle induirait des modifications de la formule leucocytaire (Roland et al. 2014).

Le comptage cellulaire se fait ensuite par des techniques diverses selon l'analyseur utilisé (Tessier-Martreau et al. 2010) :

- La technique de mesure par variation d'impédance dont le principe est de mesurer la résistance électrique produite par chaque particule soumise à un champ électrique,
- La technique de mesure par diffraction lumineuse utilisant la cytométrie de flux laser. Chaque particule traverse et diffracte un rayon laser, la quantité de lumière diffractée est proportionnelle au volume et au contenu de la cellule et permet à l'analyseur d'en déduire sa nature.

D. Modifications physiologiques de la formule leucocytaire

Le stress lors du vêlage entraîne une leucocytose, et notamment une neutrophilie, pouvant être expliquée par l'hémoconcentration, la libération de corticostéroïdes endogènes et

exogènes produits par le veau, et par la mise en place d'une réponse inflammatoire. Il est donc nécessaire d'envisager des intervalles de référence spécifiques en période post-vêlage.

De plus, tout stress, notamment lors du transport, lors de contentions ou de manipulations, excitation ou exercice entraîne une remise en circulation d'une partie des granulocytes marginaux. Il est donc fréquent d'objectiver une augmentation des leucocytes, et notamment des neutrophiles (Capik et al. 2017), éosinophiles, tandis que les lymphocytes ont tendance à diminuer (Alam et al. 2018). La neutrophilie serait plus modérée chez les bovins que chez le cheval ou les carnivores domestiques (Bellier et Cordonnier, 2010). Il est donc conseillé d'attendre quelques heures après le transport pour la réalisation d'hémogramme. Une étude montre que la normalisation des valeurs est objectivée 24 heures après un transport de plus de 600 km (Alam et al. 2018).

E. Modifications leucocytaires et diagnostic des syndromes inflammatoires

a. Neutrophilie ou neutropénie

Durant les premières vingt-quatre à quarante-huit heures d'inflammation aiguë sévère, une neutropénie marquée apparaît, due au recrutement massif des neutrophiles sur le site de l'inflammation et à la mobilisation des cellules souches de la moelle osseuse, plus lente que chez d'autres espèces (Roland et al. 2014).

Ce recrutement local est particulièrement étudié chez les bovins en cas de bronchopneumonie à *Mannheimia haemolytica*. Il a lieu dans les deux heures suivant l'infection, par l'action des macrophages pulmonaires et alvéolaires qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires. Ces dernières, et notamment la TNF- α et l'IL-1, confèrent aux cellules endothéliales des capillaires alvéolaires des propriétés adhésives et pro-coagulantes. Ces propriétés adhésives sont dues à des sélectines (la sélectine L étant exprimée à la surface des leucocytes, la sélectine E à la surface des cellules endothéliales, la sélectine P à la surface des cellules endothéliales et des plaquettes) et des immunoglobulines spécifiques, les ICAM. Les neutrophiles peuvent donc s'y lier puis être activés par la production d'IL-8, de LTB4 et du facteur d'activation plaquettaire par les cellules endothéliales (Kaneko et al. 2008).

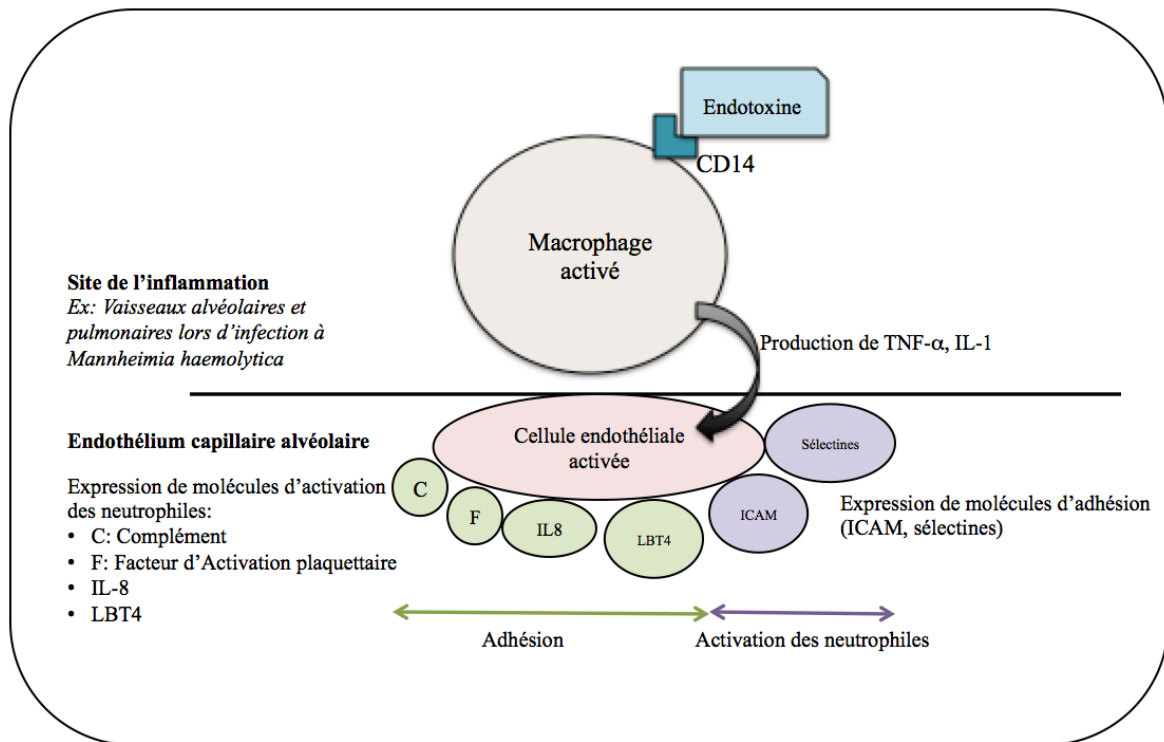


Figure 2 : Mécanismes d'adhésion puis d'activation des polynucléaires neutrophiles sur les sites d'inflammation (d'après Kaneko et al. 2008).

Une neutropénie transitoire est rapportée dans le cas d'atteintes bactériennes, et notamment lors de sepsis, de mammite, de péritonite, d'entérite, de pneumonie, d'atteintes virales par le BVDV notamment, fongiques ou protozoaires. L'utilisation du leucogramme est donc à visée pronostique et non diagnostique. Vingt-quatre heures après le début de l'inflammation, des neutrophiles immatures, c'est-à-dire des métamyélocytes, parfois des myélocytes ou des neutrophiles présentant des noyaux mal segmentés, sont visibles (Weiss et Wardrop, 2010).

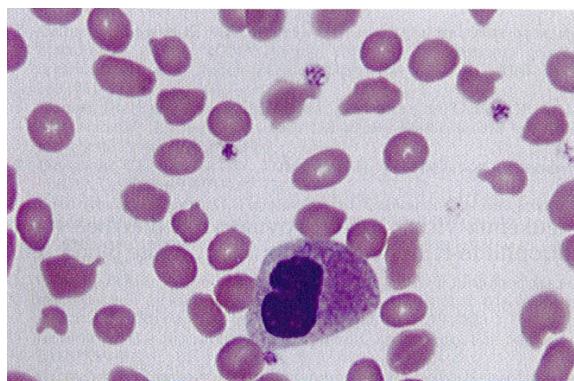


Figure 3 : Étalement sanguin d'un veau montrant un métamyélocyte, coloration May-Grünwald Giemsa (d'après Weiss et Wardrop, 2010)

Un syndrome inflammatoire peut se traduire par une déviation de la courbe d'Arneth à gauche, c'est-à-dire une augmentation du nombre de neutrophiles immatures dont le noyau est peu segmenté. Lorsque les neutrophiles matures sont majoritaires et qu'on observe une déviation de la courbe d'Arneth à gauche, cette dernière est qualifiée de « régénérative » (Smith 2009).

Le nombre de neutrophiles, à la fois matures et immatures peut augmenter 3 à 5 jours après le début de la réponse inflammatoire. La leucocytose observée chez les bovins est moins importante que chez les autres espèces domestiques : un décompte de 20 000 à 30 000 leucocytes/ μ L de sang représente alors une leucocytose extrême. Une inversion du rapport neutrophiles/lymphocytes peut également être objectivée (Otter 2013), (Weiss et Wardrop, 2010).

Si la déviation de la courbe d'Arneth persiste après plusieurs jours, un dysfonctionnement de la moelle osseuse sera à suspecter. Une inflammation chronique pourra se traduire par une neutrophilie modérée, qui ne sera alors pas à négliger, ou un nombre normal de neutrophiles. La mesure de marqueurs inflammatoires protéiques pourra donc améliorer la détection d'une réponse inflammatoire dans le cas d'inflammation aigüe peu sévère ou chronique.

Une neutrophilie inflammatoire a été démontrée chez les bovins, caprins et ovins dans les cas d'infections virales, bactériennes (et notamment lors de pneumonie chronique, RPT chronique, péritonite, abcès internes, ombilicaux ou hépatiques, pyélonéphrite chronique, métrite chronique, salmonellose chronique, arthrite septique), fongiques, protozoaires et parasitaires (Smith 2009). Elle a également été rapportée en cas de syndrome néoplasique, de déplacement de caillette, d'intoxication, d'anémie auto-immune, de détresse respiratoire causée par une hypersensibilité.

Au contraire, une neutropénie est fréquente lors de syndromes inflammatoires sévères aigus ou suraigus causés par une infection généralisée par des bactéries Gram négatif, une péritonite, une mammite, une métrite, une pneumonie et des affections de l'appareil gastro-intestinal. Elle prédispose les bovins aux infections opportunistes mais se résout généralement après 48 heures et est alors un élément pronostique positif (Smith 2009), (Otter 2013).

b. Atteintes des autres cellules de la lignée blanche

Une lymphocytose peut être présente en fin de processus inflammatoire, lors de processus inflammatoires chroniques (et notamment lors de péricardite, péritonite, hépatite, néphrite, mammite bronchopneumonie, infection par le BVDV ou par le virus de la leucose bovine enzootique), lors de néoplasie (leucémie lymphocytaire) ou d'hypoadrénocorticisme. Une lymphopénie est couramment objectivée chez les bovins lors de stress, d'administration de corticoïdes, de septicémie à bactéries Gram négatif, d'endotoxémie, de mammite septique, de péritonite diffuse, d'ulcérations abomasales, de pneumonie dans la phase aiguë et de rhinotrachéite infectieuse bovine (Smith 2009).

Une éosinopénie peut également apparaître en début d'inflammation, lors d'urémie, de néoplasie, de theilériose bovine, d'hypersensibilité médicamenteuse. Lors d'inflammation, elle rapidement remplacée par une éosinophilie, généralement lorsque des mécanismes d'hypersensibilité ou une infection parasitaire, rarement digestive, à *larva migrans* sont impliqués (et notamment lors de dictyocaulose, de fasciolose hépatique, de trichostrongylose ou d'hypodermose) (Smith 2009), (Otter 2013).

Une basophilie est parfois rencontrée lors d'hyperlipémie, d'ulcérations, d'infections parasitaires ou des réactions d'hypersensibilité. La basopénie est très rarement décrite et difficilement interprétable puisque les bovins ne présentent que de très rares basophiles physiologiquement (Smith 2009), (Drieu 2009).

c. Modifications morphologiques

En cas d'inflammation aiguë sévère, un stimulus inflammatoire est délivré à la moelle osseuse. Les neutrophiles sont alors produits à un rythme accéléré et peuvent alors présenter des signes de toxicité qui sont des reliquats d'organites normalement éliminés après la maturation. Ils présentent alors une basophilie cytoplasmique anormale qui est la manifestation principale de stimuli inflammatoires, des granules azurophiles toxiques, un aspect mousseux du cytoplasme ou des vacuolisations.

Le cytoplasme de ces neutrophiles présente parfois des inclusions bleutées, non collées à la membrane, appelées corps de Döhle. Ces éléments sont en fait des reliquats de réticulum endoplasmique rugueux des granulocytes immatures, témoins du raccourcissement du temps de transit aux différents stades de maturation lié à une production myéloïde accrue (Weiss et Wardrop, 2010).

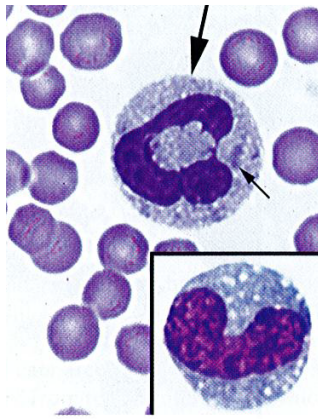


Figure 4 : Étalement sanguin montrant un polynucléaire neutrophile toxique, coloration May-Grünwald Giemsa. Le cytoplasme est largement basophile, un corps de Döhle est indiqué par la plus petite des deux flèches (d'après Thrall, 2004).

Des pseudos anomalies de Pelger-Huët peuvent apparaître en cas d'inflammation chez les ruminants. Il s'agit d'un défaut peu fréquent de segmentation du noyau lors de la granulopoïèse (Weiss et Wardrop, 2010).

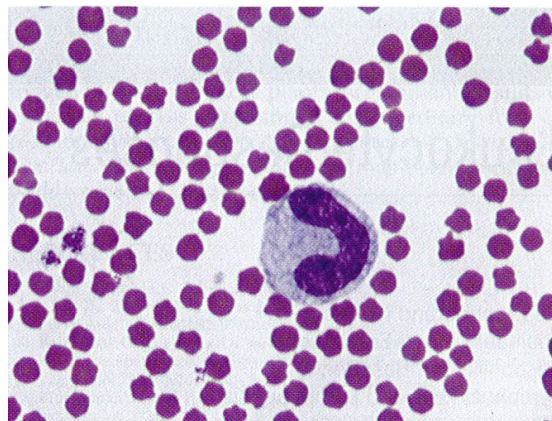


Figure 5 : Étalement sanguin d'un caprin montrant un polynucléaire neutrophile dont le noyau présente un défaut de segmentation, coloration May-Grünwald Giemsa (d'après Weiss et Wardrop, 2010).

F. Autres modifications hématologiques associées à un syndrome inflammatoire

Les plaquettes sont des cellules anucléées qui possèdent des organites intracellulaires dont font partie deux types de granulations, participant activement à la fonction hémostatique et pro-inflammatoire des plaquettes :

- Des granules α , qui contiennent notamment de la thrombospondine, du fibrinogène, de la fibronectine, du facteur plaquettaire 4, du facteur de von Willebrand, de la β -thromboglobuline et les facteurs de coagulation V et VIII.
- Des granules denses, moins nombreux. Ils contiennent de l'ADP, de l'ATP et une molécule pro-inflammatoire, la sérotonine.

Lors de l'activation des plaquettes, les granules α et les granules denses sont libérés (Triplett 2000).

Une thrombocytopénie (définie chez les Ruminants par un comptage plaquettaire inférieur à $100.10^3/\text{mm}^3$ de sang) peut être objectivée en cas de CIVD par excès de consommation ou lors d'infections chroniques (mammites, métrites lorsqu'elles sont à l'origine d'une endotoxémie sévère). Les causes moins fréquentes de thrombocytopénie sont les salmonelloses, les sepsis à bactéries Gram négatif, certains processus néoplasiques (lymphosarcome, myélome), les thrombocytopénies à médiation immune (Smith 2009).

3. Les protéines de la phase aiguë de l'inflammation chez les bovins

Les protéines de la phase aiguë (PPA) sont les effecteurs de la première réaction de l'organisme à un stress antigénique, donc sont les effecteurs de la réponse innée. Leur concentration varie de 25 % en réponse à une inflammation (Eckersall et Bell, 2010). Elles sont pour la plupart majoritairement synthétisées dans le foie, notamment à partir de la réserve d'acides aminés formée par la diminution de synthèse d'albumine. Les études récentes montrent que les PPA interagissent à la fois avec les éléments pathogènes et les cellules immunitaires afin de moduler la réponse inflammatoire (Ceciliani et al. 2012), (Sitrin et al. 1998). Une synthèse extra-hépatique, dans certains organes cibles de l'inflammation, existe également.

Ce sont, pour la plupart, des biomarqueurs de l'inflammation sensibles mais très peu spécifiques.

A. Les protéines positives

On distingue plusieurs groupes de PPA positives (Jain et al. 2011) :

- Les PPA majeures, qui, par définition, sont présentes en concentrations très réduites chez les animaux sains ($<1\mu\text{g/L}$) et voient leurs concentrations multipliées par 100 à 1000 lors d'un stimuli inflammatoire. Elles atteignent leur concentration maximale en 24 à 48 heures. Chez l'homme ou chez le chien, la protéine réactive C est une PPA majeure.
- Les PPA modérées, qui voient leurs concentrations multipliées par 5 à 10 lors d'une inflammation et qui atteignent leur concentration maximale en 2 à 3 jours. Leurs concentrations diminuent plus rapidement que celles des PPA majeures.
- Les PPA mineures, qui augmentent progressivement et voient leurs concentrations augmenter de 50 à 100 % de leurs niveaux basaux.

Tableau 2 : PPA majeures et mineures selon les différentes espèces (d'après Jain et al. 2011).

Espèces	PPA majeures	PPA modérées
Homme	Protéine réactive C	
Bovin	Hp, SAA	AGP, Fb, LBP, Céruloplasmine
Chien	Protéine réactive C, SAA	AGP, Hp, Fb, Céruloplasmine
Chat	SAA	AGP, Hp
Cheval	SAA	Hp
Porcin	Protéine réactive C, MAP, SAA	Hp

a. Le fibrinogène

i. Nature

Le fibrinogène est une glycoprotéine de 340 kDa. Elle est synthétisée par le foie essentiellement. Certaines structures extra-hépatiques, telles que l'épithélium pulmonaire,

seraient capables de synthétiser localement du fibrinogène sous l'effet de médiateurs pro-inflammatoires.

Le fibrinogène est composé de deux hémi-molécules symétriques, reliées par 29 ponts disulfures grâce à des résidus cystéine présents sur les chaînes. Chacune de ces hémi-molécules est composée de 3 chaînes, A α , B β et γ (Herrick et al. 1999).

Quatre régions de la molécule du Fb sont clairement identifiées (Herrick et al. 1999), (Tsurupa et al. 2012):

- La région centrale E, constituée de la portion N-terminale des six chaînes A α , B β et γ ,
- Deux régions terminales D, constituées du milieu de la chaîne A α et des portions C-terminales des chaînes B β et γ (Fig. 6),

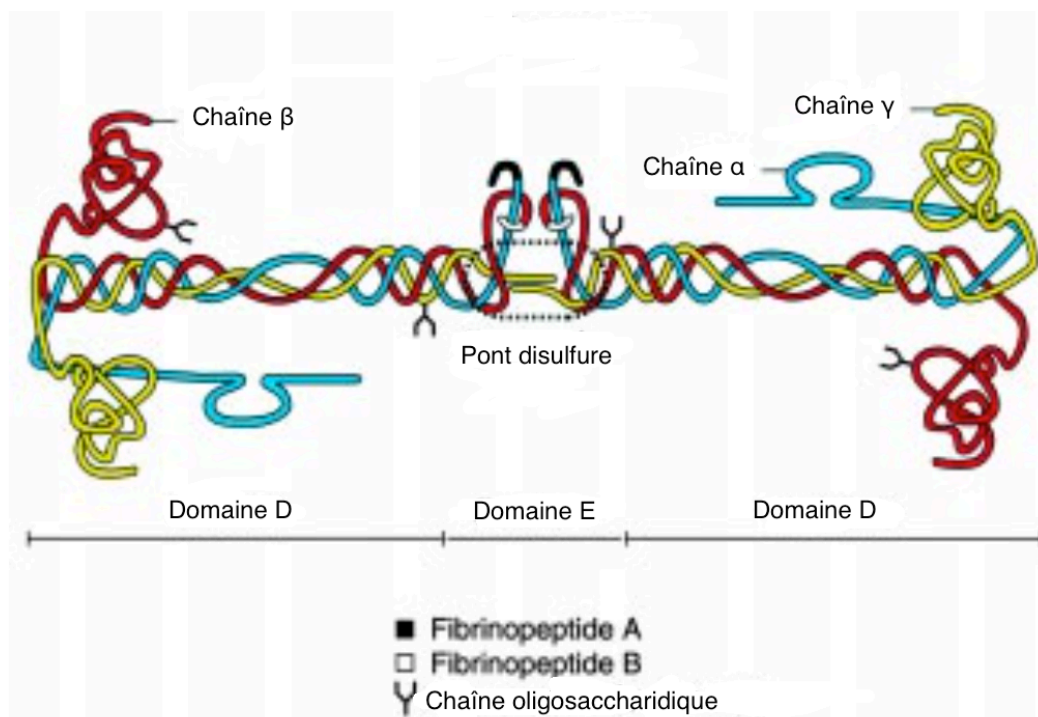


Figure 6 : Structure quaternaire de la molécule de fibrinogène (d'après Herrick et al. 1999).

- Et d'une région α C résiduelle constituée des portions C-terminale des chaînes A α . Cette région se compose d'une portion flexible de 2 à 20 séquences de nucléotides répétées en tandem selon les espèces et participe à la formation d'un connecteur. Ce

connecteur participe à l'agrégation du fibrinogène en fibrine permettant la coagulation (Fig. 7).

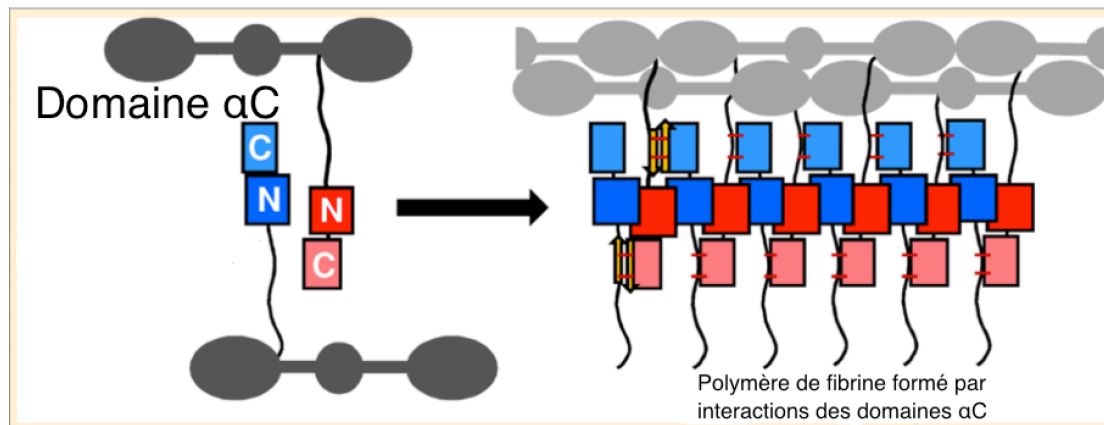


Figure 7 : Rôle du domaine αC dans l'agrégation du fibrinogène (d'après Tsurupa et al. 2012).

Le nombre de ces séquences répétées en tandem varie de 7 à 10 selon les races bovines. Il pourrait avoir des conséquences sur le fonctionnement du système de coagulation mais elles n'ont pas encore été définies chez les bovins. En médecine humaine, un rallongement de la chaîne faciliterait l'agrégation du fibrinogène. Elle a, par exemple, été démontrée chez des patients et leurs familles souffrant d'embolie pulmonaire héréditaire (Inaba et al. 2008).

La structure primaire des chaînes $A\alpha$, $B\beta$ et γ est respectivement synthétisée à partir des gènes FGA, FGB et FGC. Chez l'homme, ces gènes sont portés par le chromosome 4.

La structure primaire du fibrinogène est hétérogène car elle est issue d'un épissage alternatif et de nombreuses modifications intervenant après la traduction. Les chaînes $A\alpha$ et $B\beta$ seraient également variables chez un même individu (Herrick et al. 1999), (Weisel et Litvinov, 2017).

ii. Fonctions biologiques

Le fibrinogène et ses produits de dégradation sont impliqués dans les mécanismes d'hémostase, de réponse inflammatoire, d'angiogenèse, de vasoconstriction et de prolifération cellulaire (lymphocytes, cellules des muscles lisses, fibroblastes).

Le fibrinogène est impliqué dans la réparation vasculaire via deux mécanismes (Ceciliani et al. 2012), (Kaneko et al. 2008) :

- Il agit en premier lieu comme une protéine adhésive à partir de laquelle peut se former un agrégat plaquettaire,
- Son produit de dégradation formé par l' α -thrombine, la fibrine, permet la formation d'un caillot insoluble. En effet, l' α -thrombine clive les fibrinopeptides A et B. De nouveaux sites de liaison sont alors dévoilés, ce qui active la réponse cellulaire. Les monomères de fibrine se polymérisent alors spontanément sous l'action de la transglutaminase et forme un caillot stable. Ce caillot permet aussi la réparation tissulaire en servant de support à l'épithélialisation, à la néovascularisation et à l'assemblage du collagène. La plasmine, associée à deux activateurs (l'activateur tissulaire du plasminogène et l'urokinase), permettent ensuite l'élimination du caillot en le fragmentant.

Le fibrinogène et les peptides issus de sa dégradation ont des effets vasoactifs. Par exemple, le Fb induit, via la protéine ICAM-1 présente à la surface des cellules de l'endothélium de la veine saphène, la synthèse de médiateurs vasoactifs. Un effet indirect a aussi été démontré via des médiateurs vasoactifs tels que l'histamine, la bradykinine et les produits de dégradation de l'acide arachidonique.

Le clivage du fibrinopeptide B stimulerait la prolifération des fibroblastes et des cellules endothéliales. Le fragment E, également issu de la dégradation du Fb, augmenterait la prolifération vasculaire, tandis qu'encore intact, le fibrinogène stimulerait la multiplication des lignées lymphoïdes et des précurseurs hématopoïétiques (Herrick et al. 1999).

iii. Rôle dans le syndrome inflammatoire

Lors d'inflammation, la synthèse de fibrinogène est largement augmentée sous l'effet de l'interleukine 6 essentiellement, des glucocorticoïdes et de l'oncostatine M, généralement dans les 24 heures (Herrick et al. 1999), (McSherry et al. 1970).

Le fibrinogène, ainsi que ses produits de dégradation, tiennent un rôle majeur dans la réponse inflammatoire. Leurs propriétés pro-inflammatoires sont essentiellement liées à leur capacité

à se lier puis à activer de nombreuses cellules immunitaires (Tab. 3) (Davalos et Akassoglou, 2012) :

- Ainsi, lors de la transformation du fibrinogène en fibrine, un épitope présent sur la chaîne γ devient apparent. Il est reconnu spécifiquement par certains leucocytes porteurs du récepteur CD11b/CD18 qui activent alors la production locale de cytokines inflammatoires.
- De même, la liaison du fibrinogène au récepteur TLR-4 de cellules immunitaires induit l'activation de macrophages et la libération de plusieurs cytokines et chémokines.
- Le clivage du fibrinogène par la thrombine aboutit de plus à la formation de fibrine et de fibrinopeptide B. Ce dernier exerce un chimiotactisme positif sur les leucocytes malgré toute régulation de la réponse inflammatoire.

Tableau 3 : Mécanismes d'induction de la réponse inflammatoire par le fibrinogène (d'après Davalos et Akassoglou, 2012)

Liaison Récepteur cellulaire - Portion du fibrinogène	Cellules impliquées	Réponse inflammatoire
CD11b/CD18 – Fib $\gamma^{390-396}$	Monocytes circulants Macrophages tissulaires Cellules microgliales	Cytokines TNF- α et IL-1 β
CD11c/CD18 – Fib $\gamma^{390-396}$	Cellules dendritiques Monocytes Macrophages Neutrophiles Lymphocytes B	Rôle encore peu connu
Intégrine – Fib $\gamma^{408-411}$	Mastocytes	Hypertension vasculaire
TLR-4 - Fibrinogène	Macrophages	Libération de cytokines et chémokines : MCP-1, MIP-1, IL6, IL8, TNF- α , MMP1, MMP9.

iv. Concentrations et variations physiologiques

L'étude de McSherry de 1970 ne montre pas d'influence de l'âge sur la concentration du fibrinogène tandis qu'une thèse plus récente (Corbière, 2002) mentionne un effet de l'âge

sur le fibrinogène et notamment son augmentation progressive chez le bovin jusqu'à l'âge de deux ans et demi.

La concentration du fibrinogène peut être artificiellement augmentée en cas d'hémoconcentration causée par une déshydratation ou une augmentation des pertes. Le calcul du ratio protéines totales/fibrinogène, dont la valeur inférieure de 10/1 a été arbitrairement établie, est évoquée dans les anciennes publications. Il ne permet toutefois pas de différencier une augmentation du fibrinogène réelle d'une augmentation artéfactuelle par hémoconcentration (Sutton et Hobman, 1975).

Tableau 4 : Intervalles de référence chez des bovins sains.

Unité	Nombre d'animaux	Intervalle de référence	Moyenne \pm écart-type	Stade physiologique	Race	Référence
g/L	10 femelles		3,2 \pm 1,03			(Baydar et Dabak, 2014)
g/L	71 femelles 49 mâles	2,6 – 5,9		Âgés de 5 à 55 jours	Pas d'effet	(Seppä-Lassila et al. 2013)
g/L		1,58–2,94	Médiane : 2,08			(Ceciliani et al. 2012)
mg/dL		100 – 600				(Smith 2009)
g/L		3,0 – 7,0				(Kaneko et al. 2008)
mg/100mL	202		481 \pm 10,4			(Sutton et Hobman, 1975)
g/L	75 femelles	3,4 – 5,8	5,5 \pm 1,2	Âgés de 2 à 8 ans		(Ek 1972)
mg/100mL		200 - 700				(Shalm 1970)
mg/100mL	133	450 - 750	Pas de variations selon âge, sexe, gestation			(McSherry et al. 1970)
	22	280 - 800	508 \pm 122	Veaux < 10 semaines		
	15	250 - 760	505 \pm 156	Taureaux		
	27	380 - 1120	660 \pm 172	Génisses et vaches non gravides		
	49	320 - 1350	581 \pm 225	Vaches gravides		

Une « fibrinogénopénie » est rapportée dans les cas d'insuffisance hépatique sévère, une fibrinolyse sévère ou suivant la libération systémique de thromboplastine (accidents obstétricaux, états de choc décompensés, certaines formes de cancers systémiques particulièrement localisés au niveau de la prostate, de la vessie, du pancréas, complications de chirurgies abdominales ou thoraciques majeures) (McSherry et al. 1970).

v. Méthodes de dosage

Aucune méthode de référence n'existe en médecine vétérinaire. La mesure doit se faire dans les 4 heures si le prélèvement est conservé à température ambiante. Le fibrinogène est stable 24 mois s'il est conservé congelé à -70 °C (Mauge et Alhenc-Gelas, 2014).

Il existe plusieurs méthodes de dosage du Fb :

- Dosage immunologique (Ludwig et al. 2012) :
 - Méthode utilisant l'immunoturbidimétrie : Fibrinogen antigenic turbidimetric assay (FIATA)

Cette méthode récente a été développée en médecine humaine. Elle est basée sur la précipitation du Fb par ajout de vancomycine. La vancomycine inhibe la coagulation en se liant au Fb et aux facteurs V, VIII et X. La variation de densité optique mesurée avant et après précipitation permet ensuite d'obtenir une mesure de Fb grâce à une courbe d'étalonnage. En médecine vétérinaire, elle est fiable pour le dosage du Fb canin sur sang prélevé sur tube citraté de préférence, EDTA éventuellement.

- Méthode d'immunodiffusion radiale quantitative.
- Dosage pondéral : le caillot de fibrine formé par ajout d'une solution de thrombine calcique est séparé, lavé, séché puis pesé.

- Dosages fonctionnels :
 - Technique chronométrique de Von Clauss :

Le temps de coagulation est mesuré en présence d'un excès de thrombine. Les protocoles et la nature des réactifs sont multiples. Le temps mesuré est converti en concentration grâce à une droite d'étalonnage obtenue avec un plasma témoin. Chez l'homme, en cas de suspicion d'une faible concentration de fibrinogène, notamment lors d'hémorragie, c'est la méthode de choix (Miesbach et al. 2010).

- Méthode de Millar :

Du sang est collecté dans des capillaires à micro-hématocrite scellés puis centrifugés 5 minutes, chauffés à 56°C (±1°C) et à nouveau centrifugés 3 minutes. En médecine équine, une étude comprenant 30 chevaux sains et 57 chevaux atteints a comparé la technique chronométrique et celle de Millar, les valeurs de fibrinogène obtenues étaient 30 % moins élevées avec la première technique qu'avec la seconde, nécessitant l'adaptation des valeurs de référence (Tamzali et al. 2001).

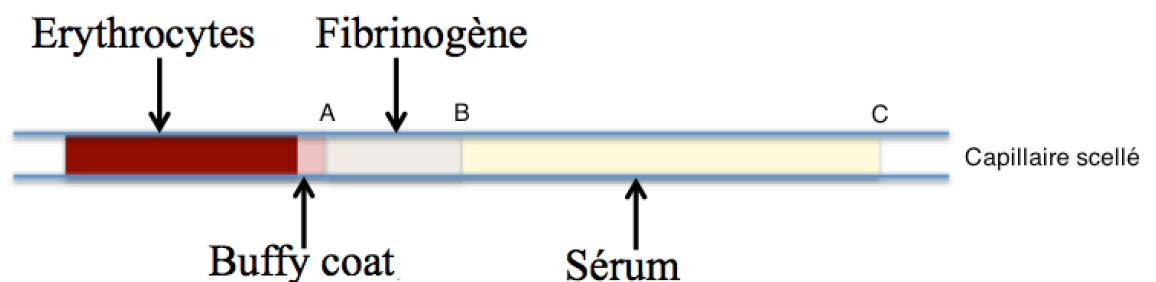


Figure 8 : Illustration du résultat obtenu après application de la méthode de Millar. La concentration en Fb (mL/100 mL) est obtenue en calculant $AB/AC \times 100$.

- Méthode d'hématologie sèche ou « dry-hematology system » :

Elle est surtout développée en médecine humaine et montre une bonne corrélation lorsque la mesure est effectuée sur plasma, et dont la mesure n'est pas affectée par l'administration d'héparine ou de colloïdes. Le sang est aspiré dans les capillaires d'une cartouche qui contiennent des particules d'oxyde de fer soumises à un courant électromagnétique. Lors de la

formation du caillot, le mouvement des particules est ralenti. Le temps de coagulation est mesuré et la mesure du fibrinogène est calculée à partir de ce dernier (Ogawa et al. 2015).

Une évaluation indirecte du fibrinogène est possible via la mise en évidence d'une augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes. Cette méthode est jugée peu fiable chez les bovins.

b. L'haptoglobine

i. Nature

L'haptoglobine est une glycoprotéine sérique majoritairement synthétisée dans le foie, et dans les glandes mammaires des bovins lors d'inflammation locale. Sa synthèse est induite par la sécrétion d'interleukines, notamment par l'IL-6, IL-1 β et de TNF- α . L'Hp bovine est un tétramère : elle constituée de deux dimères $\alpha\beta$ reliés par des ponts disulfures. Chaque chaîne α dite légère a un poids moléculaire de 20 kDa et chaque chaîne lourde β a un poids moléculaire de 35 kDa.

Chez l'homme uniquement, il existe deux allèles du gène codant la chaîne α de l'haptoglobine. Par conséquent, on distingue 3 phénotypes de l'haptoglobine humaine :

- L'haptoglobine 1-1 composée de 2 unités $\alpha_1\beta$ (85 kDa),
- L'haptoglobine 1-2 composée de 2 unités $\alpha_1\beta$ et d'un nombre variable d'unités $\alpha_2\beta$ (120 kDa),
- Et l'haptoglobine 2-2 composée d'un nombre variable d'unités $\alpha_2\beta$ (170 kDa).

Chez les bovins il n'existe qu'un seul phénotype 2-2 et l'haptoglobine circule aussi dans le plasma, liée à l'albumine (Ceciliani et al. 2012).

ii. Fonctions biologiques

L'hémoglobine circulante est toxique car son hème est susceptible de causer des dommages oxydatifs. Les conséquences de la libération de l'Hb sont multiples: hypertension pulmonaire, lésions pulmonaires, dysfonctions cérébrales et dysfonctions de la perfusion rénale. L'haptoglobine a donc un rôle essentiel puisqu'elle capture l'hémoglobine libérée des globules rouges âgés ou lors d'hémolyse intravasculaire physiologique. En effet, un complexe haptoglobine-hémoglobine est formé via 4 sites de fixation. Ce complexe est très

stable (constante de dissociation de 10^{-15}) (Bannikov et al. 2007). Il est de trop grande taille pour passer le filtre glomérulaire. Il est donc évacué par des monocytes et macrophages possédant le récepteur CD163 vers le système réticulo-endothélial hépatique. L'hème oxygénase y dégrade alors l'hème extrait de l'hémoglobine en fer, bilirubine et monoxyde de carbone. Le fer est ensuite récupéré et l'hémoglobine est dégradée en bilirubine. Chez l'homme, l'Hp 2-2, de plus grande taille, aurait une action de capture moins rapide et une élimination plus lente et engendrait un stress oxydatif plus important (Santos 2015).

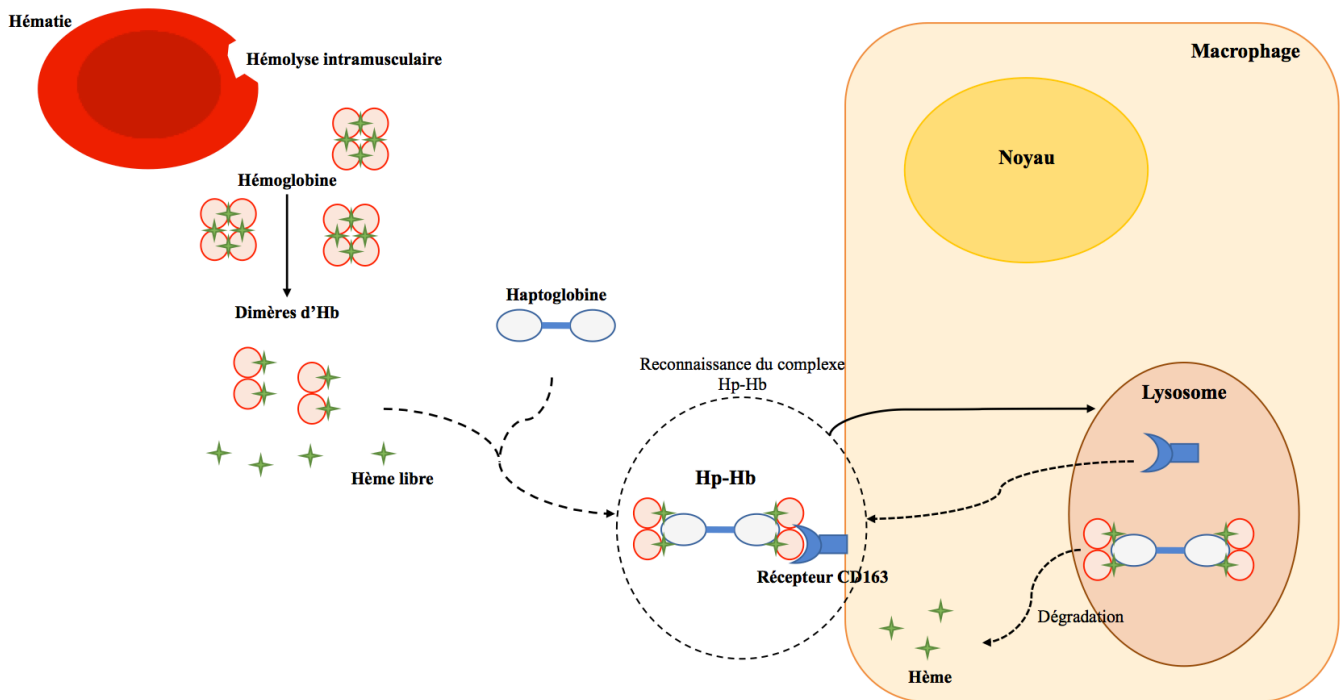


Figure 9 : Capture de l'hémoglobine par l'haptoglobine puis de la dégradation de l'hémoglobine par un macrophage (d'après Santos 2015).

L'Hp a également un rôle antioxydant puisqu'elle isole l'hémoglobine et donc le fer capté par l'hème. Cela permet notamment de prévenir l'hypertension systémique induite par l'Hb et de nombreuses lésions tissulaires. Le fer n'est alors plus disponible pour les bactéries circulantes ce qui confère à l'Hp un rôle bactériostatique indirect. Certaines bactéries peuvent néanmoins utiliser le fer contenu dans le complexe Hp-Hb via un système d'acquisition du fer.

L'haptoglobine permet également de réguler la réponse immunitaire innée, a un effet bactériostatique direct et une activité chaperonne, définie selon plusieurs critères (Marini et al. 2005) :

- La capacité à inhiber l'agrégation protéique induite par la chaleur,
- La capacité à prévenir l'inhibition thermique des enzymes,
- Et à permettre le rétablissement fonctionnel de protéines dénaturées par le sorbitol.

iii. Rôle dans la réponse inflammatoire

L'Hp est impliquée dans le recrutement de neutrophiles en cas de réaction inflammatoire locale. Elle aurait également un rôle anti-inflammatoire via différents modes d'action. Il semblerait en effet que la liaison du complexe Hp-Hb au récepteur CD163 des macrophages et monocytes entraîne l'augmentation de médiateurs anti-inflammatoires (IL10 et IL6). L'Hp diminuerait également l'activité inflammatoire des neutrophiles (en inhibant notamment la lipoxigénase et la cyclo-oxygénase) via la fixation à deux sites présents à leur surface.

Une étude a montré qu'*in vitro*, elle est sécrétée par les granulocytes sous forme d'un complexe reliée à une enzyme impliquée dans le passage des neutrophiles dans les membranes basales, la MMP9, et pourrait alors avoir une fonction de transport et de redirection de la MMP9 sur les sites inflammatoires. La mesure du complexe Hp – MMP9 serait alors plus sensible que celle de l'Hp sérique pour diagnostiquer un syndrome inflammatoire (Bannikov et al. 2007).

Son rôle important dans la réponse inflammatoire en fait un très bon marqueur de l'inflammation. Elle pourrait d'ailleurs être utilisée, tout comme la protéine réactive C et la SAA, comme marqueur de lésion active lors de l'inspection des carcasses porcines à l'abattoir (Gutiérrez et al. 2015).

iv. Concentrations et variations physiologiques

Tableau 5 : Intervalles de référence de l'haptoglobine chez des bovins sains.

Unité	Nombre d'animaux	Intervalle de référence	Moyenne \pm écart-type	Stade physiologique	Race	Référence
$\mu\text{mol/L}$	145 femelles	0,8 – 21,8 0,1 – 4,4		3 jours après vêlage* 30 jours après vêlage	Holstein	(Moretti et al. 2017)
mg/L	10 femelles		60,0 \pm 20,0	Non précisé	Non précisée	(Baydar, Dabak 2014)
mg/L	71 femelles 49 mâles	<196		Agés de 5 à 55 jours	Pas d'effet	(Seppä-Lassila et al. 2013)
g/L		<0,1				(Ceciliani et al. 2012)
mg/dL		0,0 – 0,5				(Jain et al. 2011)
mg/mL		<0,1				(Ritcher, 1974)

L'Hp est un très bon marqueur de l'inflammation puisque, comme le montre le tableau ci-dessus, sa valeur basale est très faible, son intervalle de référence très étroit.

Elle augmente lors de la mise-bas, de stress lié au transport, de surcharge hépatique ou durant les périodes de bas apport alimentaire (Ceciliani et al. 2012).

v. Méthodes de dosage

L'haptoglobine peut être mesurée par immunodosage (ELISA), par immunoturbidimétrie, ou par immunonéphélémétrie.

Des techniques de dosage colorimétrique basées sur la formation de complexes haptoglobine – hémoglobine sont également développées et présentent une bonne corrélation avec la technique ELISA de référence (Cooke, Arthington 2013). Le dosage colorimétrique est basé sur la capacité de l'Hp à augmenter l'activité peroxydasique de l'hémoglobine à pH acide. Lorsque de l'eau oxygénée est ajoutée, elle est clivée par le complexe Hp-Hb, ce qui est mis en évidence par le changement de couleur de l'indicateur coloré, le gaïacol, qui est oxydé (Humblot et Godeau, 2005).

Des techniques de dosage par électrophorèse sont aussi décrites mais coûteuses et non utilisées en routine.

c. Les protéines sériques amyloïdes A (SAA)

i. Nature

Les SAA sont synthétisées principalement par le foie lors de stimulations par des cytokines ou par des lipopolysaccharides bactériens (Trumel et al. 2018), mais aussi par la mamelle lors de la gestation, d'involution tissulaire ou de mammite (Molenaar et al. 2009). En effet, physiologiquement et lors de stimulations antigéniques, les cellules épithéliales de la glande mammaire (MAC-T) produisent une SAA, dénommée M-SAA3 (Ceciliani et al. 2012), détectée à une concentration de plus de 110 µg/mL dans la mamelle d'une vache présentant une mammite aigüe (Molenaar et al. 2009). Elle peut s'associer à des lipoprotéines de haute densité.

Chez l'homme, les SAA sont codées par quatre gènes portés par le chromosome 11. Chaque gène code pour une SAA différente : la SAA1 et la SAA2, dont les structures sont homologues et d'une longueur identique de 104 acides aminés, la SAA3, principale forme de SAA à synthèse extra-hépatique chez l'homme et la souris, et la SAA4 de 112 acides aminés présente dans la circulation même en absence d'inflammation au contraire des précédentes (De Buck et al. 2016), (Ye et Sun, 2015). Chez les bovins et ovins, la SAA est constituée de 112 acides aminés.

ii. Fonctions biologiques et rôle dans le syndrome inflammatoire

La SAA varie rapidement et de 10 à 100 fois lors de syndromes inflammatoires, voire jusqu'à 1000 fois au cours des infections bactériennes sévères ou lors de recrudescence d'affection inflammatoire chronique. Chez l'homme, cette augmentation est expliquée par la stimulation de la synthèse hépatique de SAA1 et SAA2 par les interleukines IL1, IL6 et LPS (Ye et Sun, 2015).

Le rôle de la SAA dans la réponse inflammatoire n'est pas clairement défini. Chez l'homme et la souris, les propriétés de la forme libre de la SAA seraient différentes de celles de la forme liée à l'HDL (Ye et Sun, 2015). Certaines études suggèrent qu'elle aurait des propriétés anti-microbiennes à des concentrations suffisantes (Molenaar et al. 2009), qu'elle exercerait un chimiotactisme positif sur les phagocytes (Badolato et al. 1994), et qu'elle provoquerait la libération de cytokines pro-inflammatoires par les cellules immunitaires, et notamment par les monocytes (Migita et al. 2014).

Elle augmente notamment dans les cas de mammites (Spooner et Miller, 1971), (Conner et al. 1986), d'abcès hépatiques, d'abcès à *Trueperella pyogenes* (Spooner et Miller, 1971), de pyomètre, de réticulo-péritonite traumatique, de péricardite traumatique ou de déplacement abomasal (Panndorf et al. 1976), (Mikamura et Suzuki, 1982).

iii. Concentrations et variations physiologiques

Tableau 6 : Intervalles de référence de la protéine sérique amyloïde A chez des bovins sains.

Unité	Nombre d'animaux	Intervalle de référence	Moyenne \pm écart-type	Stade physiologique	Race	Référence
$\mu\text{g/mL}$	10 femelles		18,5 \pm 14,18			(Baydar, Dabak 2014)
mg/L	71 femelles 49 mâles	<178		Âgés de 5 à 55 jours Augmentation significative chez les veaux de moins de 14 jours [20-315]	Pas d'effet	(Seppä-Lassila et al. 2013)
mg/L			1,3 \pm 0,4			(Ceciliani et al. 2012)

iv. Méthodes de dosage

Le SAA est mesurée sur sérum, après précipitation en milieu liquide, par des techniques diverses : aujourd'hui principalement par turbidimétrie ou néphélométrie car moins chronophages, même si les techniques d'immunodiffusion radiale, de dosage radio-immunologique ou enzymologique sont possibles (Yamada et al. 1993).

B. Les protéines négatives

La synthèse des protéines dites négatives, telles que la transthyrétine, la Retinol Binding Protein, la Cortisol Binding Protein, la transferrine et l'albumine, est diminuée lors d'inflammation, la synthèse hépatique étant redirigée vers les protéines positives.

Nous nous intéresserons essentiellement à l'albumine, communément utilisée en pratique et seule dosable en routine chez les bovins.

a. L'albumine

i. Nature

L'albumine bovine est une protéine constituée de 583 acides aminés, de poids moléculaire de 66 kDa, repliée via 17 ponts disulfures qui forment une poche centrale aux propriétés hydrophobes. Sa structure est homologue à 76 % à celle de l'albumine humaine (Chatterjee et Mukherjee, 2014). La structure secondaire est majoritairement constituée d'hélices α (à 67%) auxquelles s'ajoutent des feuillets β . La structure tertiaire de l'albumine

comporte trois domaines : I, II et III qui comportent chacun deux sous-domaines A et B. Elle est très stable, très hydrosoluble et très largement étudiée et utilisée en laboratoire (Peters 1995).

L'albumine est synthétisée dans le foie, d'abord sous la forme d'un précurseur de 607 acides aminés, puis exportée dans le plasma où elle atteint une concentration importante et contribue au maintien de la pression osmotique. Sa synthèse est fonction d'un gène unique, porté par le chromosome 4 chez l'homme. Elle a également été retrouvée dans le lait à la concentration de 1,2 g/L, nommée alors la α -Lactalbumine. Elle intervient alors dans la synthèse du lactose, dans le transport calcique et comme molécule immuno-modulatrice et aurait des propriétés anti-cancéreuses (Berry et al. 2014).

ii. Fonctions biologiques

L'albumine est la protéine la plus abondante dans le sérum bovin. Elle a de nombreux rôles :

- De transport de nombreux ions et molécules hydrophobes (notamment Cu^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , acides gras, métabolites, médicaments) via trois types d'interactions selon la charge et taille de la nanoparticule (Fig. 10) (Chatterjee et Mukherjee, 2014),

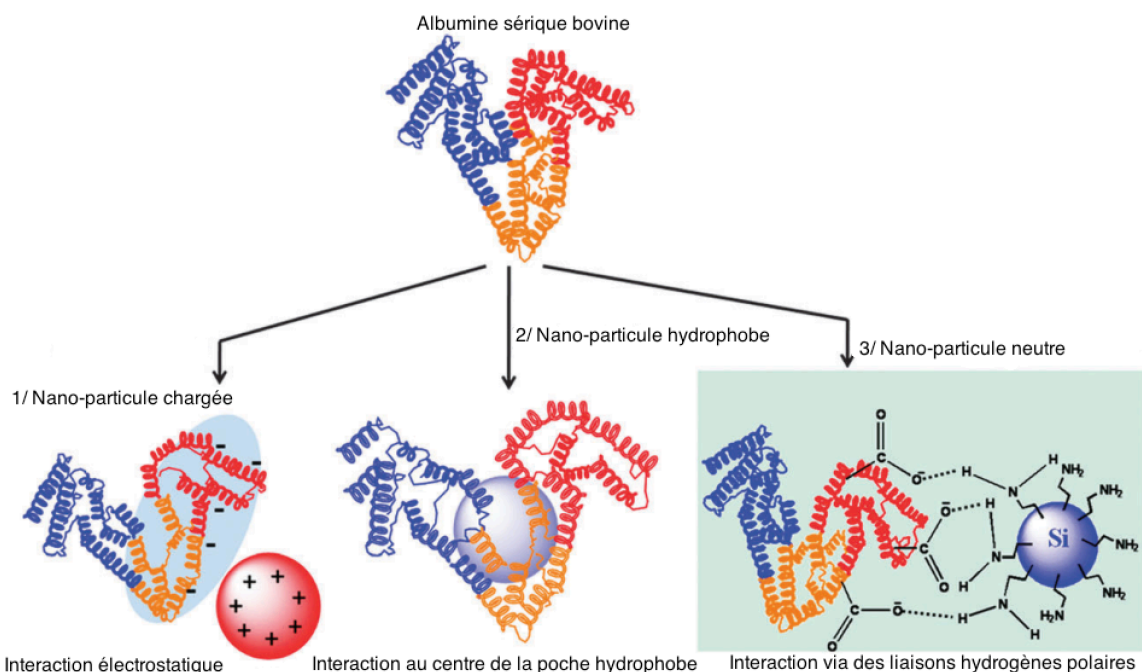


Figure 10 : Les différents types d'interactions possible entre les nanoparticules et l'albumine (d'après Chatterjee et Mukherjee, 2014).

- De maintien du pH sanguin,
- De régulation de la pression osmotique,
- De protéine chaperonne à l'activité ATP-dépendante, en prévenant la formation d'agrégats protéiques et d'anomalies de repliement protéique sous l'action de la température, des rayons UV, du stress oxydatif notamment (Marini et al. 2005).

Elle permet également de prévenir la formation de complexes amyloïdes en se fixant au peptide amyloïde β .

b. Les immunoglobulines

Les globulines sont des protéines sériques aux nombreux rôles, elles sont notamment actrices de la réponse immunitaire humorale. La différence entre la concentration d'albumine et de protéines totales correspond à la concentration en globulines. Il existe différentes globulines : les globulines α -1 (représentant environ 10 % des globulines), les globulines α -2 (16 %), les globulines β (18 %), et le groupe majoritaire chez les bovins, les globulines γ (environ 55 %). Chaque catégorie peut être évaluée par électrophorèse des protéines sériques (Smith 2009).

i. Concentrations et variations physiologiques des protéines totales, de l'albumine et des globulines

Tableau 7 : Intervalles de référence des protéines totales, albumine et globulines chez des bovins sains.

Nombre d'animaux	Stade physiologique	Race	Protéines totales (g/L)	Albumine (g/L)	Globulines (g/L)	Référence
145 femelles	3 jours après vêlage	Holstein	48,3 – 83,4*	29,2 – 39,5*	16,4 – 44,8*	(Moretti et al. 2017)
	30 jours après vêlage		59,8 – 95,7	29 – 40,9	29 – 40,9	
			67 – 75	30 – 36		(Smith 2009)
85 femelles	Lactation	Holstein	70 ± 5	34 ± 3 <i>par colorimétrie</i>	36 ± 6 <i>par colorimétrie</i>	(Chorfi et al. 2004)
				27,4 ± 2,8 <i>par électrophorèse</i>	43,0 ± 6,0 <i>par électrophorèse</i>	
		Multiples	64,5 à 89,2 en milieux tropicaux	30 à 35	50 à 55 en milieux tropicaux 40 en milieu tempéré	(Labouche, 1964)

En période péripartum, certains auteurs rapportent une augmentation de la concentration de globulines alors que d'autres rapportent une diminution. De même, une influence de la saison ou de la production laitière sur la concentration de globulines est considérée dans certaines études. Une étude a montré une variation diurne modérée de la concentration en globulines, pouvant correspondre à une régulation fine de leur synthèse, et une variation selon la localisation du prélèvement: le sang prélevé à la veine jugulaire présentant une moyenne de 43 ± 5 g/L, et le sang prélevé à la veine coccygienne une moyenne de 40 ± 5 g/L. La présence

de nœuds lymphatiques plus nombreux en région jugulaire qui drainent la région et sécrèterait localement des immunoglobulines a été retenue par les auteurs (Chorfi et al. 2004).

ii. Méthodes de dosage

La concentration d'albumine et de protéines totales est mesurée en routine par méthode colorimétrique, qui est une méthode fiable mais qui aurait tendance à sous-estimer la concentration de protéines totales (Chorfi et al. 2004). L'utilisation de vert et de violet de bromocrésol, qui, en se combinant à l'albumine, changent de couleur proportionnellement à la concentration d'albumine testée, aurait tendance à biaiser la concentration d'albumine.

L'albumine et les protéines totales peuvent également être évaluées par électrophorèse, jugée plus sensible et plus spécifique. Les protéines totales peuvent également être mesurées au réfractomètre.

Quant à la quantité d'immunoglobulines, elle peut être mesurée directement par différentes méthodes : par le test de turbidité au zinc, par le test de précipitation au sulfite sodique, par immunodiffusion radiale ou encore par un test d'agglutination au latex.

Le test au glutaraldéhyde est un test semi-quantitatif pour déterminer l'augmentation des globulines et du fibrinogène. En cas de test positif, les immunoglobulines et le fibrinogène se lient aux groupes NH_2 du réactif, une solution de dialdéhyde glutarique concentrée à 1,25% de préférence, et forment un gel, dont la quantité dépend de la quantité de la concentration du Fb et des globulines (Metzner et al. 2007).

C. Autres marqueurs de l'inflammation utilisables chez les bovins

Il existe de nombreux autres marqueurs de l'inflammation, moins utilisés en pratique.

a. La lactoferrine et le fer sérique

La lactoferrine est une glycoprotéine produite dans de nombreux fluides (notamment dans le lait à la concentration de 0,1 g/L environ, larmes, exsudats nasaux et auriculaires, salive, mucus cervico-vaginal, liquide séminal...). Elle séquestre le fer et agit ainsi comme

bactériostatique. Elle possède également des activités anti-oxydante, anti-inflammatoire, anti-carcinogénique et immunomodulatrice (Berry et al. 2014).

Le dosage du fer sérique peut être utilisé en combinaison avec d'autres marqueurs de l'inflammation pour diagnostiquer un syndrome inflammatoire chez les bovins, chevaux, chiens et chats. Chez les vaches présentant un syndrome inflammatoire (et notamment en cas de mammite ou de RPT d'apparition aiguë), le fer sérique diminue 24 heures après le début du phénomène inflammatoire, ce qui assure une résistance antibactérienne non spécifique. Cette diminution est due à l'action de la lactoferrine, à la réduction de l'absorption intestinale du fer et de sa libération par les cellules réticulo-endothéliales. En effet, une étude sur un nombre limité de bovins montre que :

- Le groupe témoin sain présente une concentration moyenne de $26,78 \pm 4,59 \mu\text{mol/L}$,
- Le groupe de 10 vaches présentant une mammite aiguë une concentration moyenne de $7,82 \pm 4,48 \mu\text{mol/L}$,
- Et le groupe de 10 vaches présentant une RPT aiguë une concentration de $6,00 \pm 3,16 \mu\text{mol/L}$ (Baydar et Dabak, 2014).

L'utilisation du fer sérique dans les cas de mammite, de RPT et d'affection respiratoire peut donc être intéressante après avoir exclu les autres causes de carence en fer (hypoprotéinémie, défaut d'apport sévère, maladie rénale).

b. L'orosomucoïde ou l' α -1- acide glycoprotéine

C'est une glycoprotéine de 42 kDA synthétisée majoritairement dans le foie. Son rôle principal est d'assurer le transport de molécules de bas poids moléculaire hydrophobes mais elle possède également des propriétés immuno-modulatrices chez les bovins. Sa concentration sérique augmente de 2 à 5 fois lors d'une réaction inflammatoire systémique, c'est donc une PPA mineure chez les bovins. Elle exerce un chimiotactisme positif vis-à-vis des neutrophiles et pourrait inhiber leurs activités, augmente le temps de demi-vie des monocytes dans l'espèce bovine mais permet aussi de limiter la quantité de tissus lésés par une activation du complément excessive (Miranda-Ribera et al. 2010). Elle est fortement synthétisée dans le colostrum pendant 24 heures après le vêlage, puis faiblement dans le lait qu'il soit riche en

cellules somatiques ou non. Elle est produite par les cellules épithéliales MAC-T de la glande mammaire et non par les cellules somatiques (Ceciliani et al. 2005).

c. La céruloplasmine (ou céruléoplasmine)

La céruloplasmine est une protéine synthétisée principalement dans le foie, mais aussi dans l'épithélium pulmonaire. Elle appartient à la famille des α_2 -globulines. Elle possède des propriétés anti-oxydantes et augmente lors d'inflammation afin de limiter les dommages cellulaires et protéiques causés par la libération de radicaux oxygénés des neutrophiles et de l'activité de la xanthine oxydase notamment. Son activité anti-oxydante est conférée principalement par son activité ferroxidase qui oxyde l'ion ferreux en ion ferrique. Au niveau pulmonaire, elle pourrait agir en réduisant le nombre de neutrophiles liés à l'endothélium et en séquestrant le peroxyde (Murata et al. 2004), (Krsek-Staples et Webster, 1993).

II/ Application en médecine bovine : Intérêts diagnostiques des marqueurs de l'inflammation

Les biomarqueurs de l'inflammation sont non spécifiques et certains auteurs préconisent l'emploi d'index associant plusieurs marqueurs de l'inflammation afin de pouvoir plus précisément différencier les animaux sains de ceux présentant un processus inflammatoire.

1. Lésions de l'appareil digestif

A. Les réticulopéritonites traumatiques

a. Phase aiguë

Une réticulopéritonite traumatique aiguë chez un bovin est causée par l'ingestion d'un ce, souvent métallique, qui perce la paroi réticulaire et éventuellement d'autres organes adjacents. 24 heures plus tard, des signes cliniques caractéristiques apparaissent : anorexie, diminution de la production laitière voire agalactie, réticence à se déplacer, posture voussée. Une prise en charge chirurgicale précoce peut donc être réalisée après avoir établi un diagnostic de certitude. Or le diagnostic est parfois difficile à établir car il existe de nombreuses causes de douleur abdominale crâniale. La mesure de marqueurs inflammatoires (numération formule sanguine, taux de fibrinogène, de protéines totales et d'albumine) et/ou la réalisation d'examens échographiques permettent d'établir ce diagnostic (Miesner et Reppert, 2017).

Lors de réticulo-traumatisme aiguë, les modifications hématologiques les plus couramment rapportées sont :

- Une hyperprotéïnémie, majoritairement due à une augmentation des γ -globulines :

Sur 11 vaches présentant une RPT confirmée, la valeur moyenne du taux de protéines totales préopératoire était de 90 ± 2 g/L (pour des valeurs de référence comprises entre 67 et 75 g/L). Les 11 vaches présentent un taux significativement plus élevé que les vaches souffrant d'autres affections digestives nécessitant une chirurgie (déplacement de la caillette, dystocie) (Hirvonen et Pyörälä, 1998).

- Une « hyperfibrinogénémie » et une diminution du ratio (PT-Fb)/Fb :

L' « hyperfibrinogénémie » est, dans certaines études, corrélée à une leucocytose ou une hyperprotéinémie (Jafarzadeh et al. 2004) pour améliorer la spécificité et sensibilité du diagnostic de RPT.

Sur 11 vaches atteintes de RPT, 10 vaches présentaient un taux supérieur à 7 g/L en période préopératoire. La valeur moyenne était de $11,6 \pm 1$ g/L, moyenne significativement plus élevée que celle que présente les vaches souffrant d'autres affections digestives nécessitant une chirurgie (déplacement de la caillette, dystocie). Le taux de Fb reste élevé 2 jours après la chirurgie puis diminue lentement. Le ratio (PT-Fb)/Fb diminue significativement autour d'une valeur moyenne de $8,6 \pm 0,8$ (Hirvonen et Pyörälä, 1998).

Deux études ont tenté d'établir des spécificités et sensibilités du taux de fibrinogène pour le diagnostic des RPT. La première étude a prouvé qu'un taux de fibrinogène de 5,7 g/L présente une sensibilité de 32% et une sensibilité de 100% dans le diagnostic d'une RPT. La seconde a montré qu'un taux de Fb de 7,22 g/L associé à un taux de PT de 622 mg/dL avait les plus hautes sensibilités et spécificités, soit respectivement 88% et 86% (Jafarzadeh et al. 2004). Dans les deux études, les sensibilités et spécificités étaient très variables et difficiles à interpréter (Miesner et Reppert, 2017).

- Une augmentation du taux d'haptoglobine :

Dans une étude comptant 53 bovins atteints de RPT, la concentration d'haptoglobine moyenne était de 1,31 g/L contre 0,08 g/L chez les 20 bovins sains (Nazifi et al. 2009).

- Une augmentation des protéines sériques A :

Dans cette même étude comptant 53 bovins atteints de RPT, la concentration de SAA moyenne était de 179,45 µg/mL contre 4,49 µg/mL chez les 20 bovins sains (Nazifi et al. 2009).

b. Phase chronique

Parfois, les signes cliniques observés lors de la phase aiguë peuvent persister pendant plusieurs jours ou semaines. Des organes adjacents au réseau peuvent être lésés et des foyers de péritonites peuvent apparaître. Une diminution de la consommation d'aliment, une diminution d'émission de selles et une diminution de la production laitière sont alors rapportées.

Lors de RPT chronique, l'utilisation du fibrinogène semble limitée. Le diagnostic se fait donc essentiellement par échographie du réseau afin de détecter une mobilité anormale, des adhérences ou abcès périphériques au réseau ou un éventuel épanchement péricardique, péritonéal ou thoracique.



Figure 11 : Épanchement, fibrine et abcès dans la cavité péritonéale observée par échographie abdominale, le réseau étant visible à gauche, l'atrium du rumen à droite (cliché : service de pathologie des Ruminants ENVT).

La paracentèse en cas d'épanchement péritonéal peut également être utile en cas de RPT chronique.

B. Les péritonites

a. Définition et symptômes

Une péritonite est une inflammation de la cavité péritonéale et du péritoine, localisée, sous la forme d'abcès par exemple, ou diffuse. Elle peut être secondaire à une RPT, à la perforation d'un ulcère de la caillette, à la nécrose puis rupture d'une paroi digestive, à une ruminite secondaire à une acidose ruminale, à une intervention chirurgicale et notamment en

cas de césarienne, à une brèche vésicale (Schelcher et al. 2008). Une infection bactérienne est quasi-systématiquement responsable chez les bovins, *Arcanobacter pyogenes* est fréquemment rencontrée dans les cas de péritonites chroniques.

Lors de péritonite aiguë, plusieurs phénomènes sont consécutivement constatés : une endotoxémie ou bactériémie, une perte protéique dans la cavité péritonéale conduisant à une hypovolémie et une hypoprotéïnémie, un dépôt de fibrine important pouvant parfois obstruer le drainage lymphatique et aboutir à une distension abdominale et à la formation d'abcès, un iléus digestif et la formation d'adhérences (Fecteau 2005).

Les signes à rechercher en cas de suspicion de péritonite sont (Wittek et al. 2010):

- Une tension abdominale accrue,
- Une cyphose,
- Un inconfort lors de la percussion de la paroi abdominale, lors de l'évaluation du signe du garrot pouvant aller jusqu'à une réticence à se déplacer,
- Une palpation rectale modifiée, la paroi du rectum n'étant plus souple, rigide, due à la formation d'adhérences,
- Un pneumopéritoine,
- Une augmentation du volume de fluide péritonéal associée ou non à la formation de fibrine, visible à l'échographie (Fig. 11).
- D'autres signes non spécifiques : fièvre, chute soudaine de production laitière, anorexie.

La sévérité des signes cliniques est variable, elle peut varier d'un inconfort modéré en cas d'abcès à une atteinte sévère en cas de toxémie et d'hypovolémie. Lorsqu'il s'agit de péritonite chronique, les signes cliniques sont non spécifiques.

b. Analyses hématologiques et biochimiques

Lors de péritonite, l'hémogramme peut ne montrer aucune anomalie ou mettre en évidence une leucopénie avec déviation de la courbe d'Arneth à gauche, ainsi que des neutrophiles toxiques visualisables au frottis. La réalisation d'un hémogramme initial est utile pour suivre la réponse au traitement. Une leucocytose neutrophilique et une

« hyperfibrinogénémie » sont rapportées dans les cas aigus. Dans les cas chroniques, une hyperprotéinémie résultante de l'hyperglobulinémie est constatée.

Une hypochlorémie, une hypokaliémie, une hyperphosphatémie ou une alcalose métabolique peuvent être constatés en cas d'iléus ou de stase digestive (Mokhber Dezfouli et al. 2011).

c. Analyse du liquide d'épanchement

Comme on l'a vu précédemment dans le cas de la RPT, la paracentèse et l'analyse de l'épanchement est utile pour établir le diagnostic de péritonite. Son analyse permet de confirmer un foyer de péritonite :

- Les protéines totales

Certaines études montrent que l'épanchement abdominal lors de péritonite chez les bovins contient plus de 3 g/dL de PT et plus de 6000 cellules/ μ L à 10 000 cellules/ μ L selon les publications. Les leucocytes sont les cellules majoritaires. La valeur cut-off de PT pour obtenir la meilleure sensibilité et spécificité est variable selon les publications. En effet, la concentration en PT dans un épanchement péritonéal physiologique pourrait aller jusqu'à 6,3 g/L (ces protéines étant majoritairement de l'albumine) (Fecteau 2005). De même, certaines publications évoquent le fait que la présence de nombreux polynucléaires neutrophiles (80% des cellules de l'épanchement) serait en faveur d'une affection aiguë.

- Le dosage des D-Dimères dans le liquide d'épanchement serait le meilleur marqueur pour diagnostiquer une péritonite à partir d'un épanchement (avec une sensibilité et spécificité supérieures à 95% pour un intervalle de référence compris entre 0 et 0,6 mg/dL) (Wittek et al. 2010).

- Une concentration en glucose peu élevée, par consommation bactérienne, est en faveur d'un épanchement septique chez les chiens et chevaux et le serait chez les bovins (Wittek et al. 2010).

- Le dosage du fibrinogène, du cholestérol dans l'épanchement ne sont pas des marqueurs utiles au diagnostic.

Lors de lésions ischémiques, le dosage des L-Lactates semble intéressant (Wittek et al. 2010).

2. Lésions de l'appareil uro-génital

A. Les mammites

Les mammites chez les bovins sont des affections très fréquentes et ayant un fort impact économique dans une exploitation. Le dosage des marqueurs de l'inflammation peut se faire directement dans le lait.

a. Variations des PPA dans le lait

Les premières protéines de la phase aiguë mesurées dans le lait et utilisées comme un marqueur direct de l'inflammation dans un but de diagnostic et pronostic furent la SAA et l' α 1-antitrypsine.

Des études ont ensuite montré l'intérêt du dosage de l'haptoglobine et du LBP dans le lait.

La N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAGase), une enzyme lysosomale libérée par les neutrophiles lors de la phagocytose et par les cellules épithéliales lésées, semble également être intéressante pour déterminer l'intensité de la réaction inflammatoire en cas de mammite (Pyörälä et al. 2011).

b. Mécanismes de variations des PPA dans le lait

L'origine de l'haptoglobine retrouvée dans le lait dit « mammiteux » est encore controversée. Deux hypothèses conciliables sont avancées : l'Hp serait issue de la circulation sanguine ou produite localement au sein de la mamelle, à la fois par les cellules épithéliales de la glande mammaire (lignée MAC-T) et par les polynucléaires neutrophiles, ce qui expliquerait la corrélation entre la teneur en Hp et le taux de cellules somatiques (Lai et al. 2009).

c. Variations des PPA selon l'étiologie

Une corrélation entre l'agent pathogène à l'origine de la mammite et les valeurs de PPA dans le lait a même pu être établie. En effet, en 2011, en analysant le lait de 209 vaches présentant une mammite clinique ou subclinique, une équipe a démontré que les concentrations d'Hp et de SAA dans le lait varient en fonction du pathogène impliqué. Les concentrations les plus hautes en SAA sont retrouvées chez les vaches présentant une

mammite à *E. coli* (10 fois supérieures aux concentrations des mammites causées par d'autres pathogènes), tandis que les concentrations les plus hautes en Hp, et les plus basses en SAA sont retrouvées chez les vaches présentant une mammite à *Trueperella pyogenes*. Ces deux agents sont d'ailleurs connus pour causer les plus sévères formes cliniques de mammites.

Les mammites causées par des staphylocoques à coagulase négative ont révélé des concentrations en SAA et Hp très basses, à la limite des seuils de détection imposés par l'étude (Pyörälä et al. 2011).

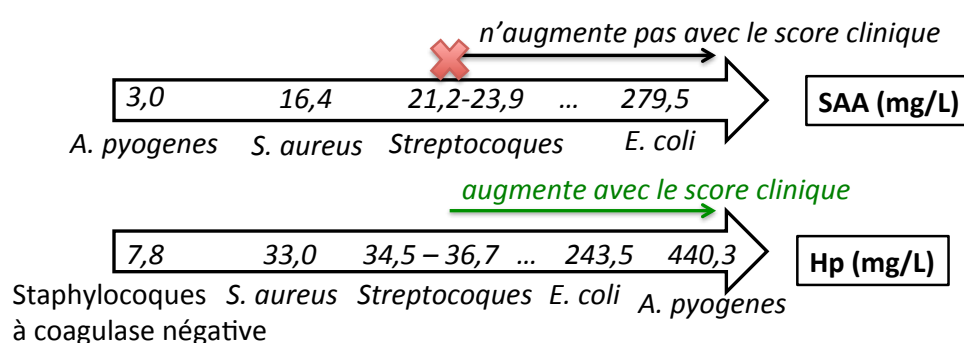


Figure 12 : SAA et Hp moyennes en fonction des agents pathogènes responsables de mammites (d'après Pyörälä et al. 2011). Les *Streptocoques* considérés sont *Streptococcus uberis* et *Streptococcus dysgalactiae*.

d. Variations des PPA selon la sévérité de l'atteinte

Certaines PPA augmentent en fonction de la sévérité de l'atteinte mammaire. Par exemple, l'haptoglobine augmente avec le score lésionnel (Pyörälä et al. 2011). L'haptoglobine augmente aussi avec le taux de cellules somatiques du lait : sur le lait de 50 vaches analysé, celui des 11 présentant le plus de cellules somatiques ($>500.10^3$ cellules/mL) présentait également 10 fois plus d'haptoglobine que le lait contenant le moins de cellules (<100 cellules/mL) (Lai et al. 2009). Au contraire, la SAA n'augmente pas avec le score lésionnel attribué.

B. Les pyélonéphrites

a. Définition et expression clinique

Les pyélonéphrites sont généralement la conséquence d'infections ascendantes. Les germes les plus fréquemment impliqués sont les bactéries à Gram négatif, même si certaines souches de staphylocoques, streptocoques ou de *Corynebacterium*, dont *C. renale*, peuvent être isolées (Smith 2009).

Cliniquement, les bovins atteints peuvent présenter une posture voussée, une tension abdominale, des urines foncées, des reins de taille augmentée et/ou douloureux à la palpation par voie transrectale, des signes en faveur de déshydratation, parfois une hyperthermie (une étude sur 19 vaches présentant une pyélonéphrite montre que la température moyenne est de $38,7 \pm 0,61^{\circ}\text{C}$ (Floeck 2007)).

b. Examens complémentaires et intérêts des marqueurs de l'inflammation

L'analyse urinaire est très informative et révèle fréquemment une hématurie, une pyurie et une protéinurie et une densité urinaire diminuée (Braun et al. 2008).

L'examen hématologique et biochimique peut montrer :

- Une lymphopénie, une granulocytose,
- une « hyperfibrinogénémie », une hyperprotéïnémie et un test au glutéraldéhyde positif,
- une hyperurémie et une hypercréatinémie.

L'échographie rénale peut montrer en cas de pyélonéphrite une différenciation cortico-médullaire estompée, une dilatation pyélique, des cônes d'ombre au sein de la cavité pyélique, un épanchement dans l'espace rétro-péritonéal, la dilatation d'un ou des uretères, voire des plages hyperéchogènes au niveau de la paroi vésicale en cas de cystite concomitante (Floeck 2007).

L'augmentation des marqueurs de l'inflammation chez les bovins atteints de pyélonéphrites a été très peu évaluée. En médecine humaine, une étude a prouvé la SAA était élevée chez 90% des patients atteints de cystite (n=32) ce qui en faisait un bon marqueur d'inflammation au contraire de la protéine réactive C (qui avait toutefois la même performance que la SAA pour

différencier une cystite d'une pyélonéphrite), de l'interleukine 6 ou du facteur de nécrose tumorale (Lannergard et al. 2003).

3. Lésions de l'appareil cardio-respiratoire

A. Les bronchopneumonies

a. Définition et expression clinique

Le terme bronchopneumonie désigne infection basse de l'appareil respiratoire, et notamment des bronches et du parenchyme pulmonaire. Chez les bovins, les agents pathogènes sont nombreux. On peut citer les plus fréquemment impliqués : *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Salmonella*, *Mycoplasma bovis*, le Virus Respiratoire Syncytial Bovin, l'Herpèsvirus Bovin 1, *Dictyocaulus viviparus*, *Histophilus somni*, le BVD virus, le coronavirus bovin, l'influenza de type D...

b. Examens complémentaires et intérêts des marqueurs de l'inflammation

Lors de bronchopneumonies, la majorité des marqueurs sériques décrits n'est pas corrélée à la sévérité de l'atteinte ou au pronostic (Neveu 2005), (Garry 2010) mais peut permettre de déterminer si l'administration d'un traitement anti-inflammatoire est nécessaire (Humblot et al. 2004).

La réponse inflammatoire lors de bronchopneumonies peut être évaluée par :

- Une leucocytose,
- L'augmentation de l'haptoglobine, qui n'est pas corrélée au tableau lésionnel (Neveu 2005), le seuil satisfaisant pour distinguer les bovins sains des bovins atteints est d'environ 25 g/L (Humblot et Godeau 2005),
- Une « hyperfibrinogénémie » dont l'analyse ne permet pas seule le diagnostic mais combiné à d'autres marqueurs de l'inflammation comme l'haptoglobine a une meilleure sensibilité et spécificité,
- Une hyperglobulinémie,

- Plus anecdotiquement, l'augmentation de la MMP-9, une collagénase, évaluée chez des veaux infectés expérimentalement (*B. trehalosi*, *M. haemolytica*) (Hanthorn et al. 2014).

Cependant, l'utilisation des PPA systémiques ne semble pas utile pour établir le diagnostic d'atteinte pulmonaire, comme le souligne une méta-analyse recensant plus de 300 publications (Abdallah et al. 2016).

De nombreuses études suggèrent une augmentation locale des protéines positives de l'inflammation systémiques et locales lors de bronchopneumonies. Ceci montre donc l'intérêt de réaliser un lavage broncho-alvéolaire afin d'affiner le diagnostic. Ainsi, après analyse de lavages broncho-alvéolaires de 13 veaux infectés expérimentalement (*Chlamydia psittaci*), une étude rapporte une augmentation de la concentration sanguine et pulmonaire de LBP (LBP_{sérique} et LBP_{pulmonaire} respectivement) et du ratio LBP_{pulmonaire}/Albumine_{sérique} (x 4). La concentration sanguine de LBP semble de plus bien corrélée à la sévérité de l'atteinte (Prohl et al. 2015).

B. Les péricardites

a. Définition et expression clinique

Les péricardites sont des inflammations du péricarde, dans lequel s'accumulent généralement des produits de l'inflammation. Chez les bovins, la cause la plus fréquente est la perforation du péricarde par un corps étranger d'origine réticulaire. Les péricardites par contamination hématogène sont plus rares chez les bovins.

Les signes cliniques visibles lors d'une péricardite sont (Braun 2009):

- La tachycardie (modérée de 80 à 100 mouvements par minute par minute à sévère jusqu'à 130 battements par minute). C'est en général le premier signe clinique, sa sévérité dépend du degré de compression du cœur par l'épanchement péricardique.
- Des bruits cardiaques lointains, certains auteurs les décrivent ressemblant aux sons émis par une machine à laver. Ceci serait un témoin de la présence de gaz formé par les bactéries anaérobies et serait de pronostic sombre.
- La tachypnée ou dyspnée,

- La distension des veines jugulaires et submandibulaires,
- Un œdème de l'auge voire de la région abdominale crâniale,
- D'autres signes non spécifiques : anorexie, perte de poids, bruxisme, changement de comportement, posture anormale (les coudes peuvent être maintenus loin du thorax), réticence à se déplacer, hyperthermie non systématique au-delà de 40,2°C.

b. Examens complémentaires et intérêts des marqueurs de l'inflammation

En cas de péricardite, les examens biochimiques révèlent généralement (Smith 2009), (Braun 2009),

- Des signes peu spécifiques :
 - Une leucocytose neutrophilique non systématique,
 - Une éventuelle lymphopénie,
 - Une « hyperfibrinogénémie », une hypoalbuminémie et une hyperglobulinémie,
 - Des signes d'hémoconcentration en cas de déshydratation,
 - Des éventuelles perturbations électrolytiques causés essentiellement par l'anorexie (hypocalcémie, hypokaliémie).
- Des signes plus spécifiques :
 - Une augmentation de la LDH et des créatinines kinases,
 - Une augmentation de la troponine cardiaque sérique I. Si l'utilisation de la troponine cardiaque sérique I permet de différencier une péricardite d'une autre lésion cardiaque primaire chez les chiens, une étude a prouvé qu'elle ne le permettait pas chez les bovins (Mellanby et al. 2009),
 - Une augmentation modérée des enzymes hépatiques (γ -glutamyltransférase, ASAT), de la bilirubine.

L'utilisation du test au glutéraldéhyde sur prélèvement sanguin réalisé sur tube EDTA est tout indiqué dans la suspicion d'une péricardite (Metzner et al. 2007).

La réalisation de radiographies thoraciques reste rare mais peut permettre de mettre en évidence le corps étranger crânialement au reticulum ou un épanchement au niveau de l'angle

cardio-phrénique, de la silhouette cardiaque ou ventralement au diaphragme. C'est un examen relativement sensible chez les bovins.

L'examen d'imagerie de référence pour mettre en évidence une péricardite reste l'échographie thoracique. Elle est réalisée sur vache debout entre du 3^{ème} au 5^{ème} espace intercostal dans la région cardiaque des deux côtés du thorax, avec une sonde sectorielle 5,0 MHz ou convexe. En cas de péricardite, un épanchement péricardique hypoéchogène est visualisé dans lequel peut flotter des dépôts de fibrine. Les poumons sont déplacés médialement et dorsalement. Elle permet également de réaliser une péricardiocentèse au niveau du 5^{ème} espace intercostal gauche, 2,5 à 10 cm au-dessus de l'olécrâne. En cas de péricardite traumatique, l'analyse de l'épanchement montre une concentration en protéines totales supérieure à 3,5 g/dL et un comptage cellulaire supérieur à 2500 cellules/ μ L (majoritairement des neutrophiles). Une flore mixte est également présente.

4. Affections inflammatoires nerveuses principales chez les bovins: les méningites et méningo-encéphalites

A. Définition et symptômes

Les méningites et méningo-encéphalites peuvent avoir deux origines : l'introduction d'éléments pathogènes dans le *calvarium* (secondairement à des fractures du crâne, à une otite ou sinusite, à l'écornage...) ou par voie hématogène, par exemple par diffusion sanguine d'embolies bactériens (lors d'endocardite, d'omphalite, d'arthrite notamment). Elles sont fréquentes chez les nouveau-nés. Différents pathogènes sont responsables de méningite et méningo-encéphalites chez les bovins : *Cryptococcus neoformans*, une levure qui atteint le système central par migration centripète via les nerfs périphériques, *Escherichia Coli*, *Salmonella*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella*, *Mannheimia* et *Trueperella pyogenes*, *Streptococcus*, *Staphylococcus pyogenes*.

Les signes cliniques sont en premier lieu systémiques : fièvre, diarrhée, anorexie, un cou raide et dont la manipulation semble douloureuse (peut provoquer des vocalises, des violents spasmes des membres), hyperesthésie, une vigilance variable (pouvant aller de la dépression profonde à l'hyperexcitabilité). Puis des signes nerveux apparaissent, localisés, notamment en cas d'atteintes des nerfs de la face (anisocorie, strabisme, trémulations musculaires), ou

moteurs (tétraparésie, hyperflexion des membres, démarche en cercle voire chute préférentiellement d'un côté). Le diagnostic différentiel est à faire, entre autre, avec les encéphalopathies, l'hypomagnésémie, l'hypoglycémie, et les encéphalomalacies.

B. Diagnostic biochimique et intérêts des marqueurs de l'inflammation

Le diagnostic repose sur l'examen du liquide céphalo-spinal (LCS): il peut être anormalement trouble et prendre une couleur ambre, voire coaguler en cas de pléocytose à hématies. Chez les veaux atteints de méningites, le comptage de leucocytes dans le LCS est supérieur à 100 neutrophiles/ μL , et les protéines totales varient de 20 à 270 mg/dL. Les neutrophiles ou les leucocytes mononucléaires peuvent être prédominants. En cas de listériose, le comptage cellulaire (peut être supérieur à 12 leucocytes mononucléaires/ μL) et la concentration en protéines totales (peut être supérieure à 40 mg/dL) du LCS est variable et n'est pas corrélée avec la sévérité clinique ou le pronostic.

L'examen biochimique est variable selon les signes systémiques et révèle fréquemment une leucocytose, une déviation à gauche de la courbe d'Arneth, une hyperkaliémie, une acidose respiratoire, une acidose métabolique (notamment en cas de listériose sévère engendrant des pertes salivaires accrues), une hypoglycémie, une hypo ou hypernatrémie (Smith 2009). Chez les bovins, l'augmentation des marqueurs de l'inflammation est peu décrite lors de méningite ou méningo-encéphalite. Chez l'homme, le dosage de l'interleukine-6 dans le LCS est utile dans le diagnostic de méningite bactérienne avec une valeur seuil de 644 pg/mL (associée à une sensibilité de 92,3% et une spécificité de 89,5%) (Takahashi et al. 2014).

5. Affections locomotrices principales chez les bovins : les arthrites

A. Définition et étiologie

Très peu d'études existent sur la corrélation entre les marqueurs de l'inflammation et les arthrites des bovins. Les affections articulaires les plus fréquentes sont d'origine traumatique, dégénératives (ostéochondrose) et septiques (majoritairement bactériennes). Une étude rétrospective de 1980 à 2000 a montré que lorsqu'une bactérie est mise en évidence dans le liquide articulaire (47% des cas d'arthrites septiques), il s'agissait dans l'ordre décroissant de

Truepurella pyogenes (41%), d'un streptocoque (14%), d'une entérobactérie (12%) ou d'un staphylocoque (11%) (Desrochers et Francoz, 2014).

Les articulations préférentiellement touchées sont l'articulation du carpe, du jarret et du coude. Lors d'une arthrite septique, une inflammation locale est constatée. La perméabilité capillaire est accrue et permet l'arrivée de médiateurs (notamment la MMP) sur le site, qui contribuent, en réduisant la production de protéoglycanes à la fragilité du cartilage articulaire. Les micro-organismes pathogènes sont détruits par les polynucléaires neutrophiles via l'action d'enzymes diverses (élastase, cathepsine, gélatinase, collagénases) qui détruisent également les composants du cartilage articulaire.

B. Examens complémentaires

Une arthrocentèse permet d'obtenir le diagnostic lésionnel voire étiologique en fonction des caractéristiques du liquide synovial.

Tableau 8 : Caractéristiques du liquide synovial en fonction de l'affection articulaire chez les chevaux et bovins, (d'après Smith 2009, et Desrochers et Francoz, 2014).

<i>Caractéristiques</i>	<i>Articulation saine</i>	<i>Arthrite septique</i>	<i>Lésion dégénérative</i>	<i>Inflammatoire</i>
<i>Aspect</i>	Clair, transparent	Jaune à verdâtre Trouble	Jaune	Jaune
<i>Volume</i>	Faible	Augmenté	Faible	Augmenté
<i>Viscosité</i>	Elevée	Faible	Variable	Faible
<i>Leucocytes/μL</i>	< 500	> 30 000 ou 25 000 ¹	< 5000	2000-10 000
<i>Neutrophiles (%)</i>	< 25	> 75 ou > 80 ²	25	> 75
<i>PT (g/dL)</i>	< 1	> 2,5	< 1	> 1
<i>Glucose (mg/dL)</i>	= Glycémie	< 25	= Glycémie	25 à 50 < Glycémie
<i>Bactériologie</i>	Négative	Positive	Négative	Négative

¹Plus de 25 000 cellules/ μ L dont plus de 20 000 granulocytes/ μ L, ²plus de 80% de granulocytes et des protéines totales supérieures à 4 ,5 g/L.

C. Intérêts des marqueurs de l'inflammation

Peu d'études indiquent l'utilisation des marqueurs systémiques de l'inflammation dans la prise en charge d'arthrite chez les bovins. En revanche, chez les chevaux, de nombreux marqueurs d'inflammation synoviale ont été évalués afin de diagnostiquer une synovite, et il semblerait que les cytokines et les éicosanoïdes (prostaglandines notamment) aient une bonne performance diagnostique et pronostique (Smith 2009), (de Grauw et al. 2011). Chez le poulain, les arthrites septiques provoquent une leucocytose neutrophilique et une « hyperfibrinogénémie » (Smith 2009). Chez l'homme, la protéine amyloïde A semble corrélée avec l'apparition de complications extra-articulaires, notamment cardio-vasculaires et rénales (Targońska-Stepniak et Majdan, 2014).

Partie 3 : Étude rétrospective

III/ Corrélations entre les marqueurs de l'inflammation et l'examen post-mortem

1. Objectif

L'étude rétrospective a pour objectif d'étudier les variations du taux de fibrinogène, des protéines totales, de l'albumine et des globulines chez des bovins atteints de diverses affections hospitalisés puis autopsiés au service de pathologie des Ruminants de l'ENVT de 2013 à 2017.

On cherchera tout d'abord à déterminer si les animaux qui présentaient un syndrome inflammatoire à l'autopsie ont des valeurs significativement différentes de fibrinogène, protéines totales, albumine et globulines, par rapport aux bovins ne présentant pas de syndrome inflammatoire. L'objectif est de déterminer, si cela est possible, une valeur seuil optimale pour chaque paramètre différenciant les bovins présentant un syndrome inflammatoire de ceux n'en présentant pas.

L'effet de différents facteurs renseignés dans les comptes rendus d'hospitalisation et nécropsiques (administration préalable à l'admission d'anti-inflammatoire(s), sévérité de l'atteinte inflammatoire) sera également étudié.

2. Matériel et Méthodes

L'étude est menée grâce aux dossiers d'hospitalisation et aux rapports d'autopsie des animaux hospitalisés puis autopsiés pendant cinq ans aux hôpitaux de l'ENVT, de 2013 à 2017.

Les critères d'inclusion à l'étude sont les suivants :

- La valeur du fibrinogène et/ou les valeurs des protéines totales et de l'albumine doivent être mesurées à l'admission des bovins inclus à l'étude par le laboratoire central de l'ENVT.

La qualité des prélèvements est contrôlée par le laboratoire central. Le fibrinogène est mesuré via une méthode par excès de thrombine et les protéines totales et l'albumine sont mesurées par méthode colorimétrique via un analyseur de la marque Vitros®.

Les valeurs renseignées par les vétérinaires référents avant l'admission ne sont pas prises en compte, afin de respecter la même méthode de mesure pour chaque animal inclus à l'étude.

- Seuls les bovins dont l'atteinte inflammatoire est diagnostiquée par l'examen post-mortem macroscopique et/ou par l'analyse histologique des tissus lésés sont inclus dans l'étude.

Une exception est faite pour sélectionner les animaux ne présentant pas de syndrome inflammatoire. Le diagnostic clinique, à défaut du diagnostic nécropsique lorsqu'il n'est pas disponible, est alors utilisé.

- Seuls les bovins dont les commémoratifs (âge et statut physiologique, motif de consultation, durée d'évolution, traitements préalablement administrés par le vétérinaire référent) sont entièrement renseignés, sont inclus dans l'étude.

Les statistiques sont effectuées via le logiciel R[®].

3. Résultats

A. Comparaison des animaux présentant un processus inflammatoire et ceux n'en présentant pas

a. Comparaison des valeurs de fibrinogène

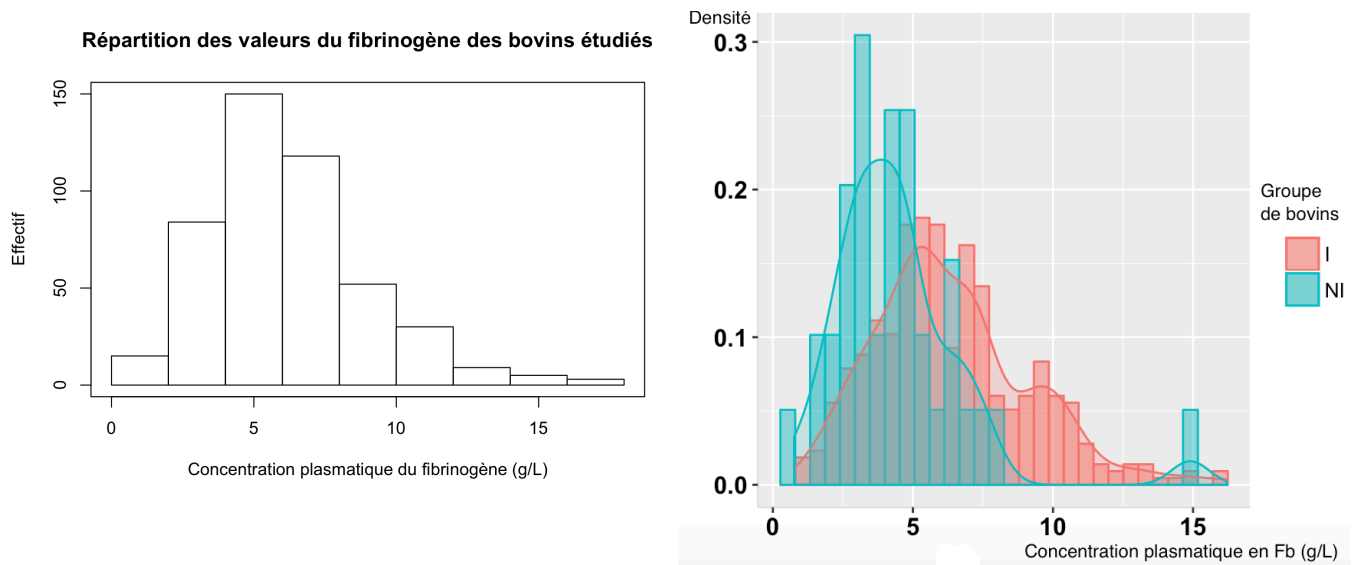


Figure 13 a et b : Répartition des valeurs du fibrinogène mesuré chez les bovins inclus dans l'étude, à gauche sans différencier le groupe I et II, à droite en les différenciant : les bovins présentant un syndrome inflammatoire (groupe I) sont présentés en rose tandis que les bovins sans syndrome inflammatoire (groupe II) sont présentés en vert.

Un histogramme (Fig. 13 a) est réalisé afin de vérifier la répartition normale des valeurs du Fb mesurées chez tous les bovins inclus à l'étude. La répartition étant normale et les effectifs suffisants, un test de Student a été réalisé afin de comparer les moyennes des deux groupes :

- Groupe I ($n_I = 421/462$) : Bovins présentant un syndrome inflammatoire, dont la moyenne des valeurs du Fb est de 6,42 g/L,
- Groupe II ($n_{II} = 41/462$) : Bovins ne présentant pas de syndrome inflammatoire, dont la moyenne des valeurs du Fb est de 4,45 g/L.

Il existe bien une différence significative entre les valeurs des bovins présentant un syndrome inflammatoire et ceux n'en présentant pas (p-value : $1,67.10^{-5***}$).

Dans notre cas, le fibrinogène permet donc de correctement différencier les bovins présentant un syndrome inflammatoire des bovins sans atteinte inflammatoire. Une valeur seuil de

fibrinogène permettant de différencier le plus efficacement possible le groupe I du groupe II est donc recherchée.

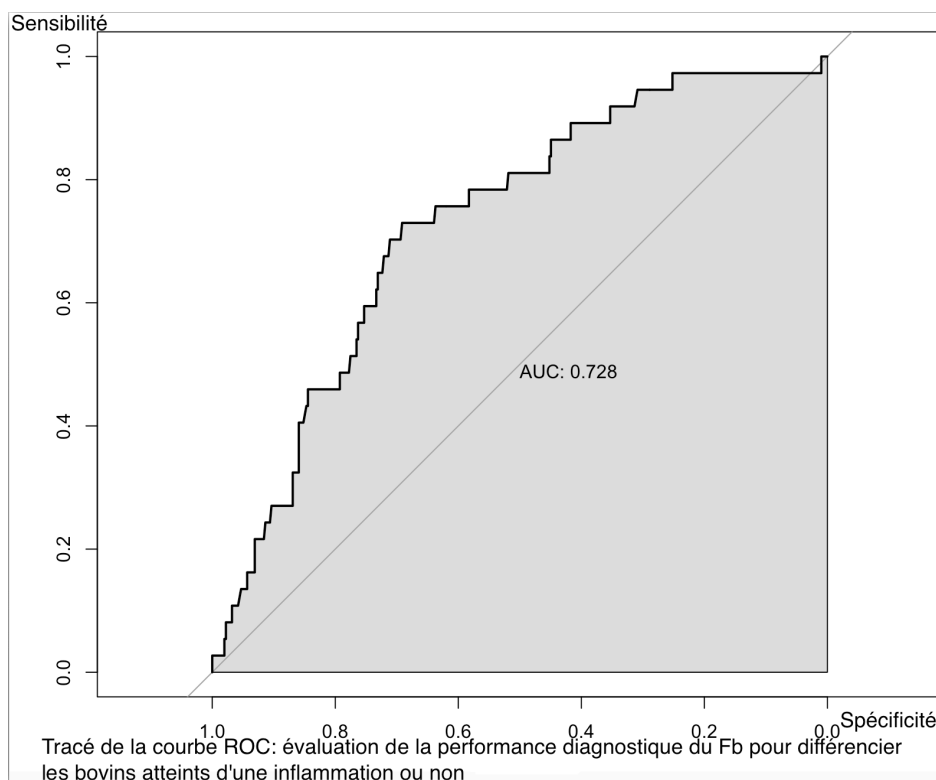


Figure 14 : Courbe de la sensibilité en fonction de la spécificité du fibrinogène (dite courbe ROC).

L'aire sous la courbe ROC est calculée afin d'évaluer la performance diagnostique du fibrinogène, elle est de 0,728, ce qui fait du fibrinogène un outil diagnostique correct.

Le couple (sensibilité, spécificité) égal à 68,4 % et 73,0 % respectivement est maximal pour une valeur seuil de fibrinogène de 4,9 g/L. Cette valeur seuil est déterminée à partir de la courbe ROC en recherchant le minimum de la fonction $\text{sensibilité} + \text{spécificité} - 1$ (appelée également index de Youden) (Carter et al. 2016).

Ceci correspond bien aux données bibliographiques qui s'accordent sur le fait que le fibrinogène est un outil moyen, au contraire de l'haptoglobine ou de la protéine sérique A plus sensibles et spécifiques.

b. Comparaison des valeurs de protéines totales

La répartition des valeurs de protéines totales est normale (Fig. 15 a), donc on peut réaliser un test de Student. Le test de Student montre qu'il existe une différence significative entre les bovins présentant un syndrome inflammatoire dont la moyenne est $[PT]_I : 79,9 \text{ g/L}$, et ceux ne présentant pas de syndrome inflammatoire dont la moyenne est $[PT]_{II} : 74,6 \text{ g/L}$ (p-value : 0,0154*).

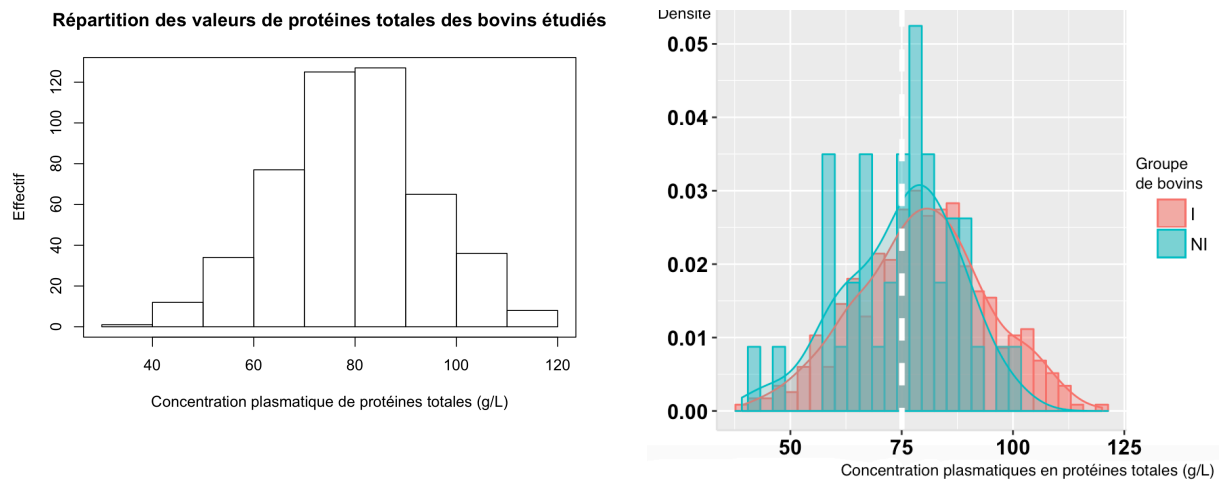


Figure 15 a et b: Répartition des valeurs de protéines totales mesurées chez tous les bovins inclus dans l'étude.

La différence est cependant moins significative que dans le premier cas du fibrinogène. Une courbe ROC (Fig. 16) est tracée mais aucune valeur seuil satisfaisante ne peut être établie.

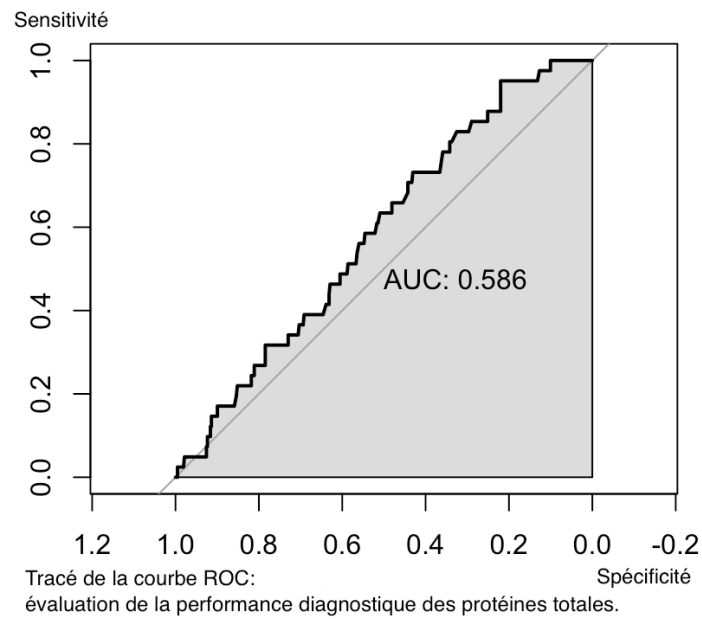


Figure 16: Courbe de la sensibilité en fonction de la spécificité des protéines totales (dite courbe ROC).

c. Comparaison des valeurs d'albumine

La répartition des valeurs de l'albumine est normale (Fig. 17 a), donc on peut réaliser un test de Student. Le test de Student montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les bovins présentant un syndrome inflammatoire dont la moyenne est $[Alb]_I : 29,34$ g/L, et ceux ne présentant pas de syndrome inflammatoire dont la moyenne est $[Alb]_{II} : 29,28$ g/L (p-value : $0,9344^{NS}$).

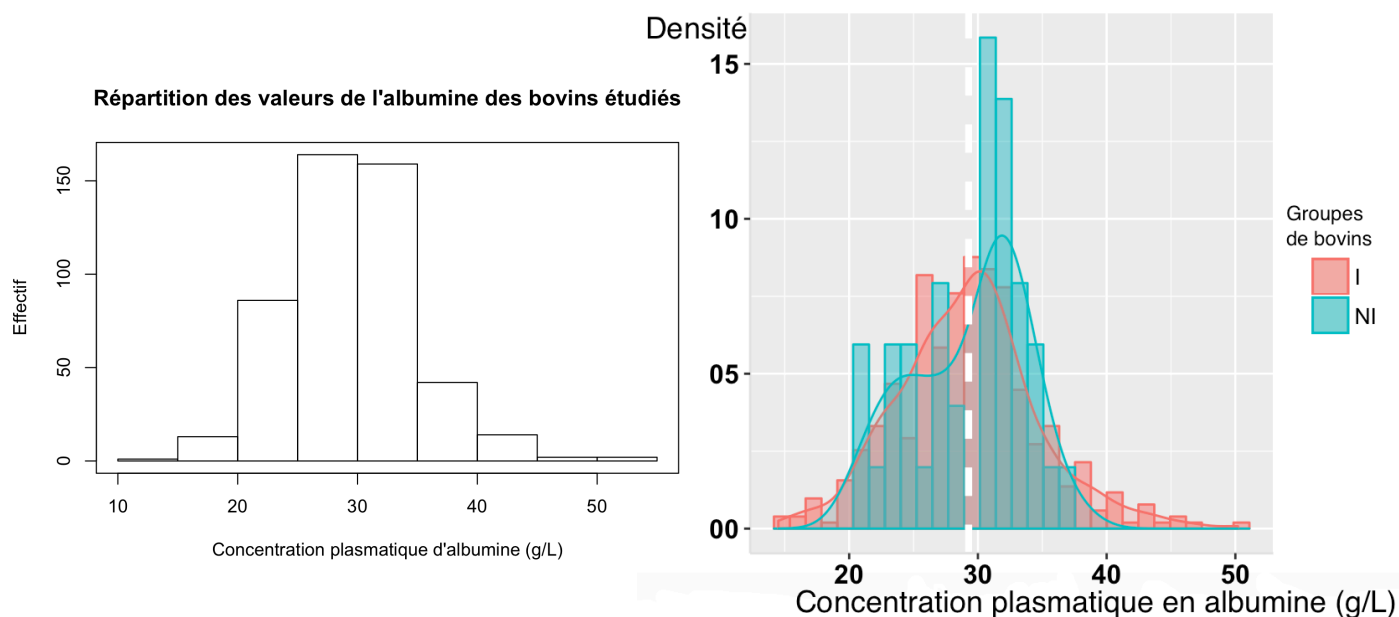


Figure 17 a et b : Répartition des valeurs de l'albumine mesurées chez tous les bovins inclus dans l'étude.

Ces résultats semblent au premier abord plutôt logiques, les protéines totales augmentent au contraire de l'albumine, chez les bovins atteints d'un syndrome inflammatoire. La différence entre les protéines totales et l'albumine, les globulines, devrait donc être augmentée.

d. Comparaison des valeurs de globulines

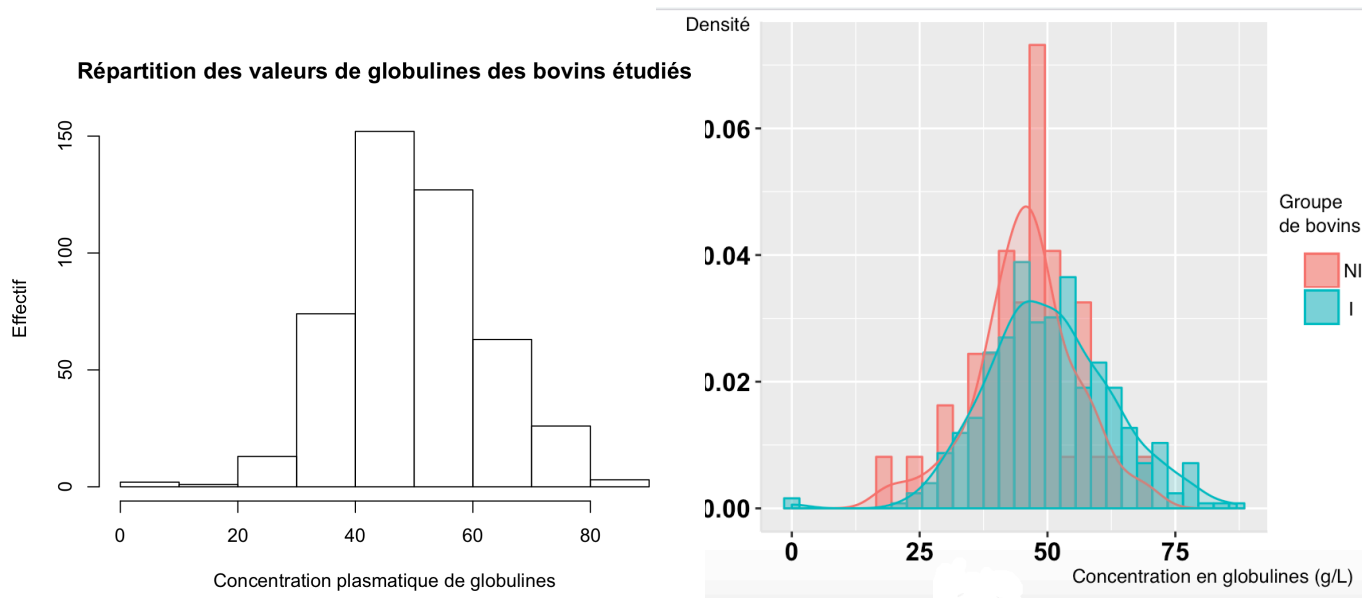


Figure 18 a et b : Répartition des valeurs de globulines mesurées chez tous les bovins inclus dans l'étude.

La répartition des valeurs de globulines est normale donc on peut réaliser un test de Student (Fig. 18 a). Le test de Student montre qu'il existe une différence significative entre les bovins présentant un syndrome inflammatoire dont la moyenne est $[Glob]_I : 50,38 \text{ g/L}$, et ceux ne présentant pas de syndrome inflammatoire dont la moyenne est $[Glob]_{II} : 45,78 \text{ g/L}$ (p-value : 0,0082*).

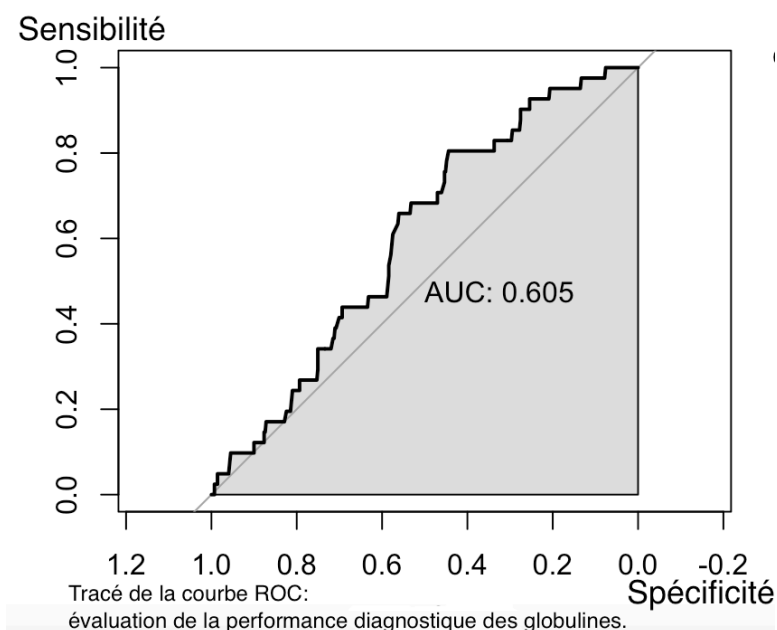


Figure 19 : Courbe de la sensibilité de la mesure des globulines en fonction de sa spécificité.

L'aire sous la courbe ROC est calculée afin d'évaluer l'efficacité des globulines pour distinguer les bovins présentant une affection inflammatoire de ceux ne présentant pas d'inflammation, elle est de 0,605 (test très moyen voire peu utile).

Le couple (sensibilité, spécificité) est maximal pour une valeur seuil de 49 g/L et est de 53,21 % et 68,29 % respectivement.

Le tracé de la courbe ROC confirme le peu de sensibilité et de spécificité des globulines.

B. Effet de l'administration d'un traitement anti-inflammatoire préalable à l'admission

a. Comparaison des valeurs de fibrinogène

L'objectif est de déterminer si l'administration d'un traitement anti-inflammatoire par le vétérinaire référent préalablement à l'admission a un effet sur les valeurs de Fb, PT et Alb des bovins présentant un syndrome inflammatoire. Les bovins sont donc répartis en deux groupes :

- Groupe Ia ($n_{Ia} = 315/440$) : bovins présentant un syndrome inflammatoire à l'autopsie et n'ayant pas reçu de traitement anti-inflammatoire avant l'admission à l'ENVV.
- Groupe Ib ($n_{Ib} = 125/440$) : bovins présentant un syndrome inflammatoire à l'autopsie et ayant reçu un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien et/ou non stéroïdien de façon répétée ou non préalablement à l'admission à l'ENVV.

Parmi ce groupe, 44,8 % des bovins ont reçu un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien, 36,8 % un traitement anti-inflammatoire stéroïdien et 17,6 % un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien et stéroïdien.

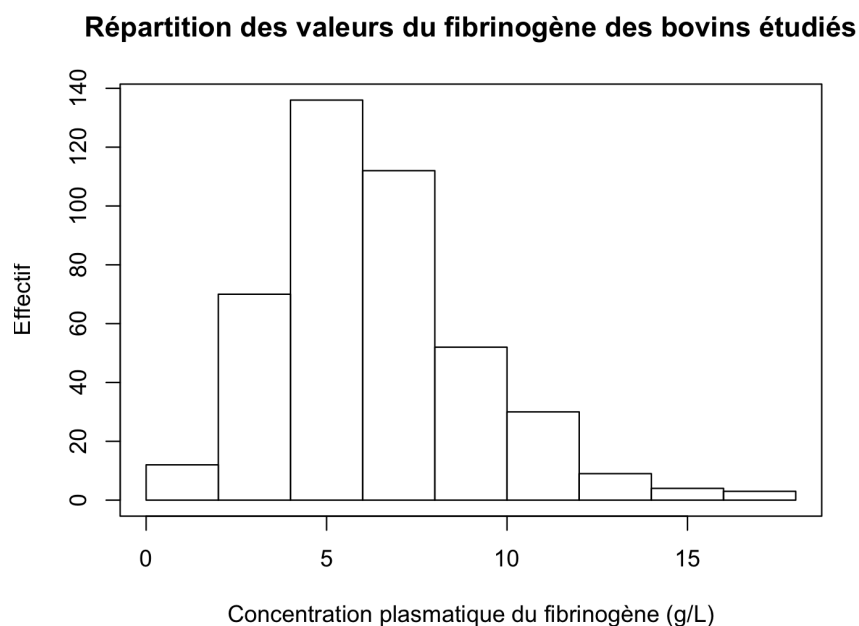


Figure 20 : Répartition des valeurs du fibrinogène des bovins présentant un syndrome inflammatoire.

La répartition des valeurs du Fb n'est pas normale (Fig. 20). Le test de Wilcoxon montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les bovins présentant un syndrome

inflammatoire n'ayant pas reçu de traitement anti-inflammatoire, dont la moyenne est $[Fb]_{la}$: 6,73 g/L, et ceux présentant un syndrome inflammatoire ayant reçu un traitement anti-inflammatoire dont la moyenne est $[Fb]_{lb}$: 6,29 g/L (p-value de 0,1706^{ns}).

b. Comparaison des valeurs de protéines totales

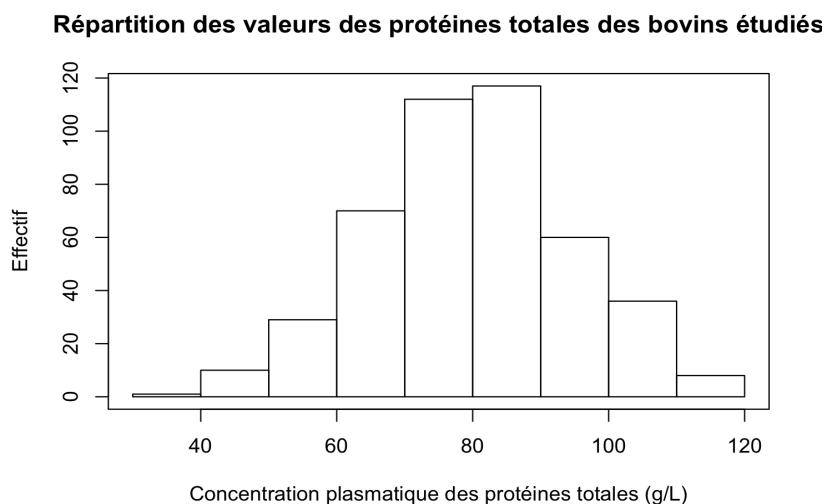


Figure 21 : Répartition des valeurs de protéines totales des bovins présentant un syndrome inflammatoire.

La répartition des valeurs du PT est normale (Fig. 21). Le test de Student montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les bovins présentant un syndrome inflammatoire n'ayant pas reçu de traitement anti-inflammatoire, dont la moyenne est $[PT]_{la}$: 80,7 g/L, et ceux présentant un syndrome inflammatoire ayant reçu un traitement anti-inflammatoire dont la moyenne est $[PT]_{lb}$: 79,5 g/L (p-value de 0,44^{ns}).

c. Comparaison des valeurs de l'albumine

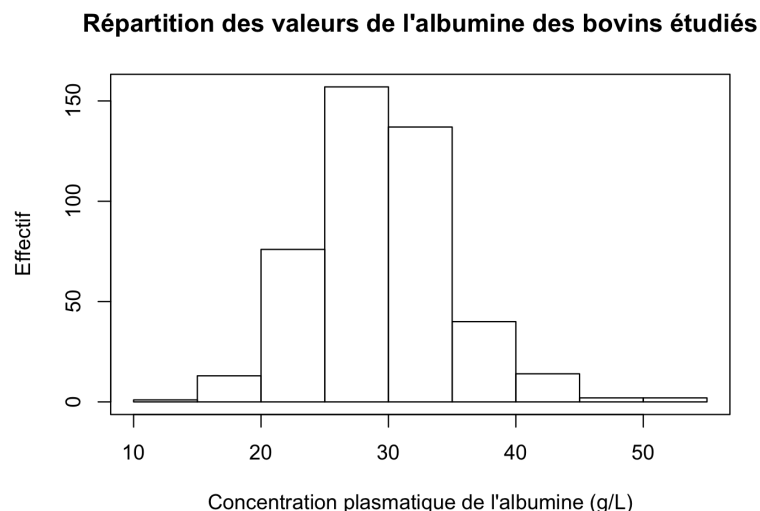


Figure 22 : Répartition des valeurs d'albumine des bovins présentant un syndrome inflammatoire.

La répartition des valeurs d'albumine est normale (Fig. 22). Le test de Student montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les bovins présentant un syndrome inflammatoire n'ayant pas reçu de traitement anti-inflammatoire, dont la moyenne est $[Alb]_{la}$: 29,90 g/L, et ceux présentant un syndrome inflammatoire ayant reçu un traitement anti-inflammatoire dont la moyenne est $[Alb]_{lb}$: 29,12 g/L (p-value de 0,16^{ns}).

L'administration d'un traitement anti-inflammatoire n'a donc aucun effet sur les valeurs du Fb, PT et Alb. On choisira donc de considérer le groupe des bovins présentant un syndrome inflammatoire dans son ensemble par la suite.

C. Effet de la sévérité de l'atteinte inflammatoire

Les bovins sont divisés en trois groupes selon la sévérité lésionnelle décrite dans les comptes rendus d'autopsie:

- Groupe A ($n_A = 42/322$) : bovins présentant une lésion inflammatoire unique d'extension et/ou d'intensité légère ou modérée,
- Groupe B ($n_B = 84/322$) : bovins présentant une lésion inflammatoire unique d'extension et/ou d'intensité marquée,

- Groupe C ($n_C = 196/322$) : bovins présentant une lésion inflammatoire d'extension et/ou d'intensité sévère et/ou plusieurs lésions inflammatoires.

a. Comparaison des valeurs de fibrinogène

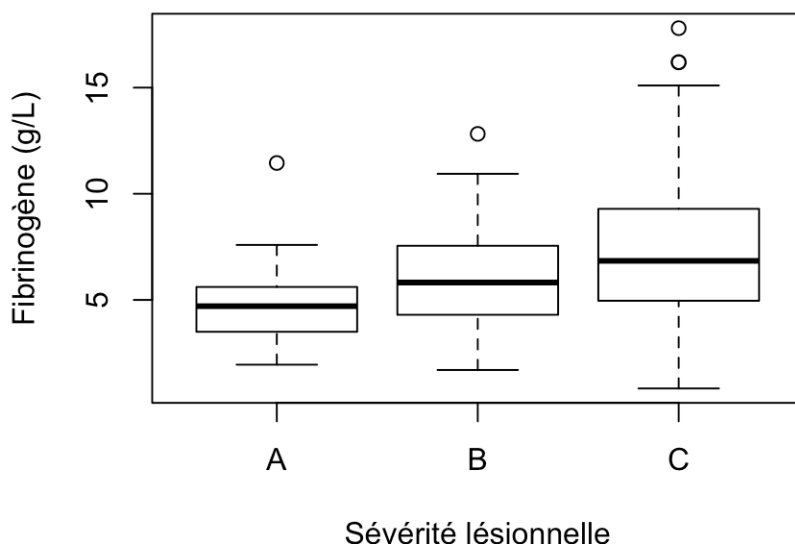


Figure 23 : Répartition des valeurs de fibrinogène des bovins selon la sévérité de la ou des lésion(s).

La répartition des valeurs du fibrinogène n'est pas normale (test de Shapiro-Wilk avec une p-value de $3,082.10^{-7***}$).

Le test de Kruskal-Wallis est donc appliqué afin de déterminer si les trois échantillons proviennent d'une même population. Les trois échantillons ne proviennent pas de la même population (p-value de $1,881.10^{-5***}$). Au sein de la population étudiée, la valeur du fibrinogène dépend donc de la sévérité de l'atteinte inflammatoire.

Afin de déterminer plus précisément entre quels groupes il existe une différence significative, les groupes sont comparés deux à deux à l'aide d'un test de Wilcoxon.

Tableau 9 : Comparaison des valeurs de fibrinogène présentées par des groupes de bovins atteints plus ou moins sévèrement via un test de Wilcoxon.

Sévérité lésionnelle	Groupe A	Groupe B	Groupe C
Moyenne (g/L)	4,87	6,14	7,07
P.value obtenue en comparant les groupes 2 à 2	0,0072**		
		0,0239*	
	$9,289.10^{-6***}$		$9,289.10^{-6***}$

b. Comparaison des valeurs de protéines totales

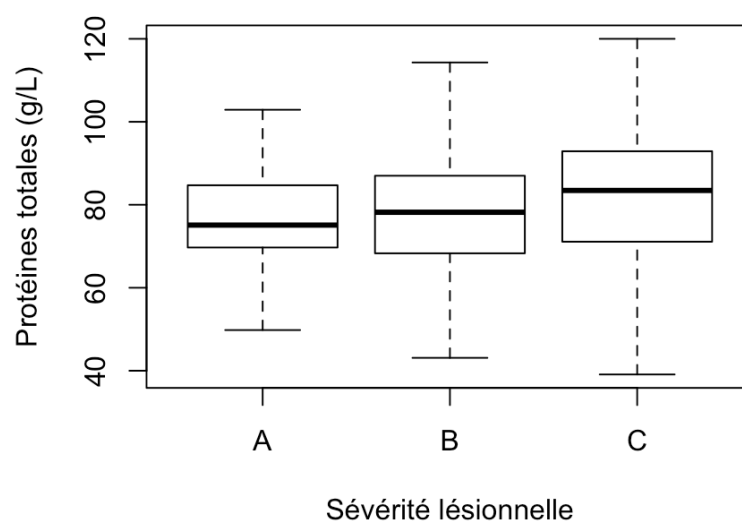


Figure 24: Répartition des valeurs de protéines totales des bovins selon la sévérité de la ou des lésion(s).

La répartition des valeurs de protéines totales est normale. Les groupes sont donc comparés deux à deux avec un test de Student.

Tableau 10 : Comparaison des valeurs de protéines sériques des groupes de bovins atteints plus ou moins sévèrement via un test de Student.

Sévérité lésionnelle	Groupe A	Groupe B	Groupe C
Moyenne (g/L)	75,57	78,20	82,24
P.value obtenue en comparant les groupes 2 à 2	0,317 ^{ns}		
		0,0506 ^{ns}	
	0,0047**		0,0047**

S'agissant de la concentration de protéines totales, seul les groupes A et C sont significativement différents.

c. Comparaison des valeurs d'albumine

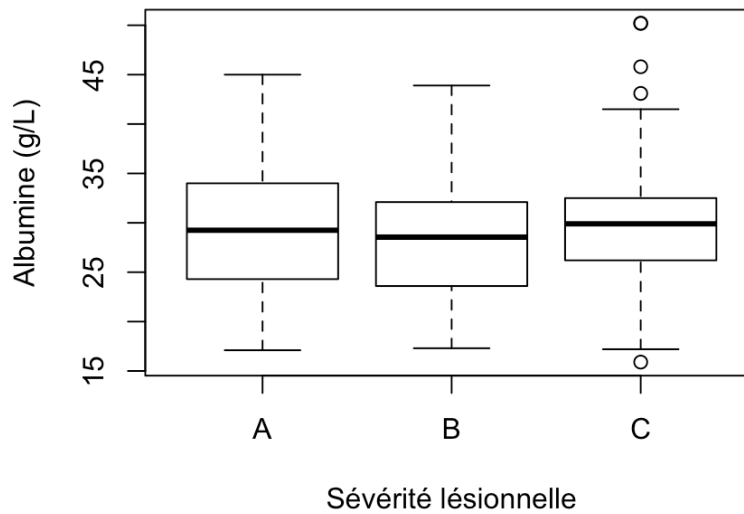


Figure 25 : Répartition des valeurs d'albumine des bovins selon la sévérité de la ou des lésion(s).

La répartition des valeurs d'albumine n'est pas normale. Le test de Kruskal-Wallis est donc appliqué et montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les bovins du groupe A, dont la moyenne est $[Alb]_A : 29,51 \text{ g/L}$, bovins du groupe B, dont la moyenne est $[Alb]_B : 28,45 \text{ g/L}$ et ceux du groupe C, dont la moyenne est $[Alb]_C : 29,83 \text{ g/L}$ (p-value de $0,1527^{ns}$). Au sein de la population étudiée, l'albumine ne dépend donc pas de la sévérité lésionnelle de l'atteinte inflammatoire, au contraire des protéines totales. L'étude du comportement des globulines selon la sévérité de l'atteinte inflammatoire est donc justifiée.

d. Comparaison des valeurs de globulines

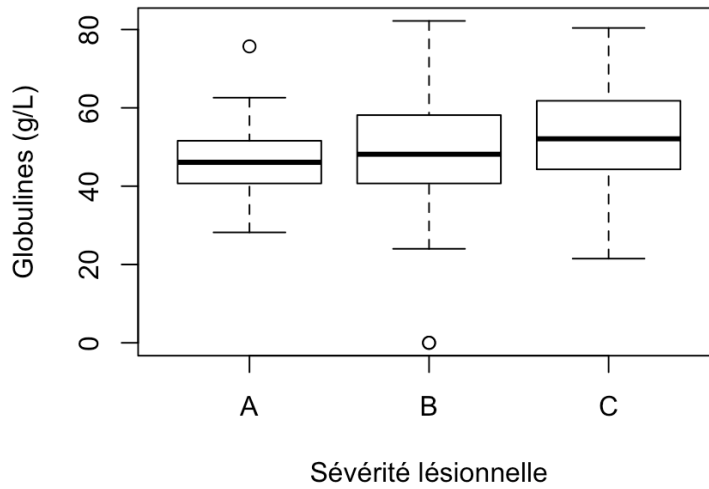


Figure 26 : Répartition des valeurs d'albumine des bovins selon la sévérité de la ou des lésion(s).

La répartition des valeurs d'albumine n'est pas normale. Le test de Kruskal-Wallis est donc appliqué et montre que les trois échantillons ne proviennent pas de la même population (p-value de 0,0020**).

Afin de déterminer plus précisément entre quels groupes il existe une différence significative, les groupes sont comparés deux à deux à l'aide d'un test de Wilcoxon.

Tableau 11 : Comparaison des valeurs de globulines présentées par des groupes de bovins atteints plus ou moins sévèrement via un test de Wilcoxon.

Sévérité lésionnelle	Groupe A	Groupe B	Groupe C
Moyenne (g/L)	46,06	48,57	52,56
P.value obtenue en comparant les groupes 2 à 2	0,1957 ^{ns}		
		0,0381*	
	0,001***		0,001***

D. Valeurs du fibrinogène, des protéines totales et de l'albumine chez des bovins présentant différentes affections à composante inflammatoire

	Fibrinogène				Protéines totales				Albumine			
Affection et effectif	Méd	Moy	Q1 – Q3	Min – Max	Méd	Moy	Q1 – Q3	Min – Max	Méd	Moy	Q1 – Q3	Min – Max
RPT (n=18)	5,34	5,24	3,55 – 6,58	1,88 – 9,07	84,2	85,3	75,1 – 94,5	63,3- 105,8	29,6	31,4	28,2 – 35,6	24,3-47,1
Péritonites (n=40)	5,37	5,77	4,32 – 7,11	2,19 – 12,9	74,8	74,1	66,9 – 83,5	47,9 – 100	27,5	27,3	24,9 – 30,2	16 – 33,7
Paratuberculoses (n=9)	4,76	5,01	4,01 – 6,07	2,89 – 7,07	65,3	65,1	61,7 – 69,9	52,6 – 75	23,3	24,0	20,6 – 28,6	17,1 – 31,8
Infestations parasitaires (n=12)	4,3	4,59	3,71 – 5,64	2,11 – 7,11	72,8	71,1	62,3 – 77,6	54,5 – 87,6	27,1	27,1	22,7 – 29,7	20,3 – 38,6
Ulcères digestifs (n=7)	5,95	5,94	5,17 – 6,65	4,75 – 7,23	77,4	77,6	71,8 – 83,6	67,4 – 87,9	30,8	30,7	29,9 – 31,7	23,6 – 37,1
Déplacements de caillette (n=7)	5,07	4,99	3,33 – 6,57	3,19 - 6,88	68,4	70,8	65,7 – 76,8	62,8 – 78,9	25,4	26,9	23,8 – 30,9	21,3 – 32,1
Syndromes jéjunaux hémorragiques (n=12)	6,54	6,56	5,77 – 7,28	2,34 – 9,97	75,0	75,1	70,3 – 80,5	53,3 – 94,8	33,2	32,2	27,9 – 35,6	22,9 – 43,2
Processus néoplasiques (n=11)	5,21	6,22	4,51 – 7,54	2,6 - 11,15	83,1	82,9	79,9 – 90,1	61,6 - 98	30,7	30,6	26,0 – 33,8	22,6 - 43
Bronchopneumonie (n = 17)	5,20	5,50	3,81 – 6,07	1,95 – 10,43	77,2	81,2	70,6 – 93,5	48,4 – 107,8	28,5	29,8	27,0 – 32,4	18,2 - 41
Péricardites et endocardites (n=14)	5,32	5,63	4,13 – 7,35	1,10 - 11,5	86,7	84,0	84,0 – 89,5	63,3 – 93	26,5	27,5	25,8 – 29,6	22,9 – 33,2
Abcès/Phlegmons (n =14)	5,92	6,44	5,60 – 6,68	4,29 - 10,22	80,8	79,6	73,8 – 84,4	20,4 – 35,4	28,1	27,6	25,6 – 30,5	20,4 – 35,4
Néphrites/Pyélonéphrites (n =14)	7,33	7,15	4,85 – 9,61	2,42 – 11,3	98,9	90,3	85,1 – 103,5	43,1 – 109	32,6	32,4	30,5 – 37,8	19,1 – 40,6
Listérioses (n=9)	7,32	7,41	5,34 – 9,68	4,66 – 10,28	87,7	87,2	79,2 – 95,0	75,2 – 98,6	37,7	36,7	32,5 – 41,0	28,1 – 42,7

Méningites (n =9)	6,95	6,65	5,63 – 7,47	3,25 – 9,45	65,2	69,3	58,1 – 80,8	52,7 - 87,1	30,3	30,2	27,6 – 31,9	25,6 – 35,4
Arthrites (n = 19)	7,55	8,05	6,60 – 9,45	4,6 – 12,82	85,3	86,3	83,3 – 95,7	53,8 – 101,1	30,5	30,7	29,9 – 32,0	24 – 40,4
Syndrome inflammatoire systémique (n = 177)	6,12	6,78	4,58 – 8,98	0,83 – 17,8	80,4	81,1	71,1 – 91,1	39,1 – 120	29,7	29,3	26,1 – 32,4	14,5 – 50,2

Légende du tableau : Méd : médiane, Moy : moyenne, Q1 : 1^{er} quartile, Q3 : 3^{ème} quartile, Min : Minimum, Max : Maximum

E. Affections digestives

Les bovins présentant un syndrome jéjunal hémorragique semblent présenter des valeurs de fibrinogène supérieures aux animaux présentant d'autres affections digestives. La répartition des valeurs ne suivant pas une loi normale (test de Shapiro-Wilk présentant une p-value de 0,034*), on effectue un test de Wilcoxon. Il existe bien une différence significative entre les valeurs de Fb des bovins présentant des affections digestives diverses et ceux présentant des syndromes jéjunaux hémorragiques (p-value de 0,039*). Une courbe ROC est donc tracée (Fig.) afin de déterminer la performance diagnostique du Fb.

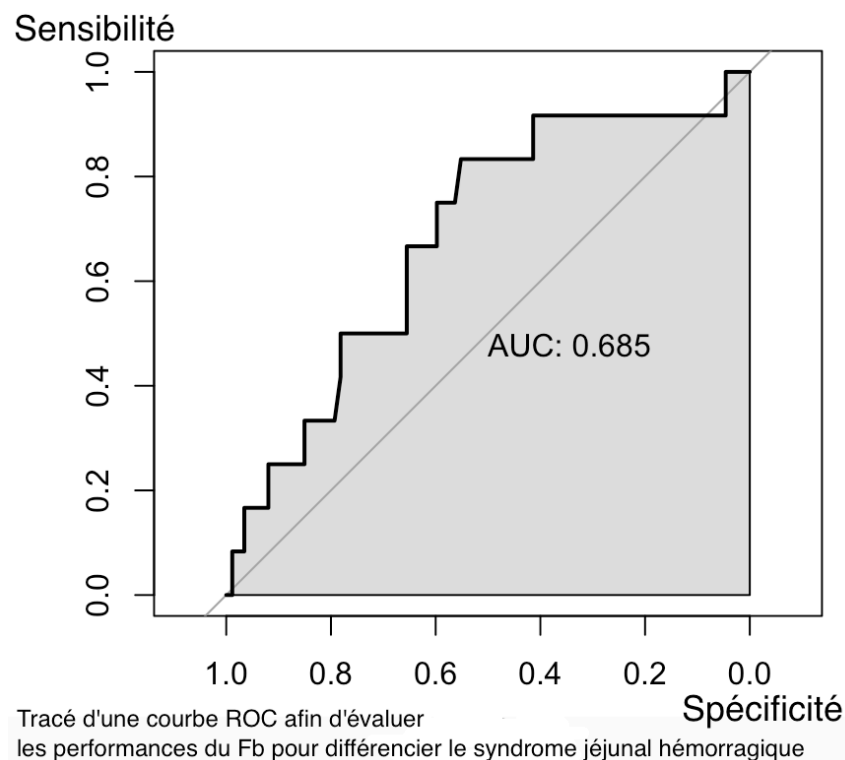


Figure 27 : Tracé de la courbe ROC pour évaluer l'efficacité du Fb à dépister le syndrome jéjunal hémorragique parmi d'autres affections inflammatoires digestives.

L'aire sous la courbe ROC est de 0,685 (test très moyen voire peu utile). Le couple (Sensibilité, Spécificité) est maximal pour une valeur cut-off de 5,8 g/L et est de 75 % et 59,77 % respectivement.

Malgré la différence significative (modérée), le Fb n'est donc pas un outil diagnostique performant pour différencier un syndrome jéjunal hémorragique d'autres affections inflammatoires digestives.

F. Affections nerveuses

Les bovins présentant une méningite due à une listériose semblent présenter des valeurs de Fb supérieures aux bovins présentant une méningite impliquant d'autres agents infectieux. Les effectifs étant réduits, un test de Wilcoxon est réalisé et montre qu'il n'existe pas de différence significative entre ces deux groupes (p-value de 0,4363^{ns}), donc pas de différenciation étiologique possible avec l'utilisation du Fb.

4. Discussion

L'objectif de cette étude rétrospective est de déterminer le plus précisément possible la précision diagnostique des marqueurs de l'inflammation utilisés en routine à l'ENVV.

A. Performance diagnostique

Le fibrinogène et les protéines totales sont connus pour être des marqueurs peu fiables de l'inflammation, délaissés au profit de marqueurs plus performants comme l'haptoglobine (notamment dans l'étude d'Hirvonen et Pyörälä, 1998 sur le diagnostic des RPT) et la protéine amyloïde A.

Pour rappel, un biomarqueur de l'inflammation fiable a les caractéristiques suivantes (Kent 1992) :

- Une valeur basale très faible mais augmente rapidement et de façon importante en cas d'inflammation,
- Un intervalle de référence étroit,
- L'intensité de sa réponse dépendant de la quantité de tissu lésé,
- Il n'est pas influencé par des conditions indépendantes de la réponse inflammatoire.

Plus généralement, une autre façon d'évaluer la performance d'un test diagnostique d'un test est d'utiliser l'aire sous la courbe ROC. Elle permet d'évaluer sa performance à choisir correctement entre deux issues (Carter et al. 2016) :

- Une aire sous la courbe de 1 indique un test infaillible,

- Une aire sous la courbe comprise entre 0,9 et 0,99, un test excellent,
- Entre 0,8 et 0,89, un bon test,
- Entre 0,7 et 0,79, un test correct,
- Entre 0,51 et 0,69, un test médiocre,
- Et en-dessous de 0,5, un test inutile.

L'aire sous la courbe permet donc de montrer qu'au sein de la population de bovins étudiée ici, le fibrinogène est un test diagnostique à préférer aux protéines totales et globulines pour diagnostiquer une atteinte inflammatoire avec une AUC de 0,728 (supérieure à 0,586 et 0,605 respectivement, classant les protéines totales et les globulines comme des tests diagnostiques de l'inflammation médiocres).

La valeur seuil du fibrinogène la plus satisfaisante de 4,9 g/L correspondant à une sensibilité de 68,4 % et une spécificité de 73,0 % est établie. Peu d'études sur la performance diagnostique du fibrinogène, protéines totales et albumine utilisant la méthode ROC sont disponibles chez les bovins. Celles existantes sont surtout établies en vue de différencier une RPT d'une autre atteinte digestive à la symptomatologie identique (Hirvonen et Pyörälä 1998), (Nazifi et al, 2009).

B. Atteintes digestives

En effet, différencier les différentes atteintes digestives qui présentent une symptomatologie très semblable aurait été très intéressant mais n'est pas permis par le fibrinogène. Ici, les animaux atteints de syndrome jéjunale hémorragique présentent en moyenne des valeurs de Fb plus élevées que ceux présentant d'autres atteintes inflammatoires digestives. Les autres atteintes digestives présentent des valeurs moyennes comprises dans les intervalles de référence du fibrinogène, rendant leur diagnostic par cette méthode unique difficile.

Ceci est en contradiction avec les études disponibles dans lesquelles les animaux atteints de RPT sont ceux présentant les plus hautes valeurs de Fb (Hirvonen et Pyörälä 1998), (Nazifi et al, 2009). Dans le cadre de cette étude, les bovins atteints d'un syndrome inflammatoire digestif étaient présentés en moyenne après plus de 38 jours d'évolution, et plus précisément plus de 43 jours concernant les bovins atteints de RPT contre 5 jours concernant les bovins

atteints de syndrome jéjunal hémorragique. Or il a été montré qu'après une injection sous-cutanée d'essence de térébenthine au jour 0, le fibrinogène chez les bovins atteint sa concentration maximale entre le 3^{ème} et 5^{ème} jour (Conner et al. 1988). Les présentations tardives des bovins atteints de RPT pourraient donc expliquer en partie les concentrations basses de fibrinogène constatées.

Dans le cadre de cette étude, une courbe ROC est tracée pour essayer d'établir une valeur seuil du fibrinogène pour distinguer les bovins présentant un syndrome jéjunal hémorragique des autres affections digestives. Mais la courbe présente une aire sous la courbe très faible (0,685), montrant le peu d'utilité de ce test. On obtient d'ailleurs une sensibilité et spécificité (75 % et 59,77 % respectivement) peu satisfaisantes à un seuil de 5,8 g/L.

C. Sévérité

Toutes pathologies confondues, un effet de la sévérité de la lésion, c'est-à-dire de son extension et/ou de son intensité, sur le fibrinogène, les protéines totales et les globulines a été démontré. En revanche, l'albumine ne varie pas selon la sévérité lésionnelle. Concernant la corrélation entre la sévérité des lésions inflammatoires et destruction tissulaire et le fibrinogène ou les protéines totales, aucune étude n'est disponible. Concernant l'haptoglobine et la SAA, les études sont plus nombreuses et contradictoires. Dans le cas des pathologies respiratoires, la concentration d'haptoglobine mesurée et la sévérité ou le score lésionnel sont parfois corrélées (Heegaard et al, 2000), ou non (Neveu 2005), (Wittum et al. 1996), (Young et al.1996).

D. Effets des anti-inflammatoires

Les études semblent contradictoires sur l'effet des anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens sur les biomarqueurs de l'inflammation. Dans une étude sur les sujets atteints d'arthrite rhumatoïde, il a été démontré que l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, et notamment de l'aspirine et de l'indométacine, n'avait pas d'influence sur la vitesse de sédimentation, cette dernière dépendant majoritairement de la concentration plasmatique de fibrinogène, ainsi que sur les concentrations plasmatiques d'haptoglobine et de CRP. En revanche, un effet sur ces protéines de la phase aigue a été démontrée lors de

l'administration d'anti-inflammatoires stéroïdiens. Une seconde étude montre que l'administration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (méloxicam à la dose de 1 mg/kg par voie orale) à des bovins avant un transport de 16h diminue la concentration de Hp-MMP-9, de cortisol, de TNF α et des protéines totales entre autres. La concentration en fibrinogène n'était pas significativement modifiée par l'administration de méloxicam (Van Engen et al. 2014). Une autre étude a montré au contraire, que l'administration de méloxicam n'avait pas d'influence sur les biomarqueurs de l'inflammation (Capik et al. 2017).

E. Biais

Dans cette étude rétrospective, se pose le problème de l'exactitude du diagnostic établi en autopsie. Selon une thèse réalisée à l'ENVT (Dell'omini 2015), l'autopsie aboutit dans 75% des cas à l'établissement d'un diagnostic. L'examen histopathologique reste néanmoins l'outil diagnostique le plus performant, ce qui justifie son utilisation lorsqu'elle est disponible, en complément de la conclusion d'autopsie dans le recueil des données.

Le délai entre la mesure des PPA et l'autopsie est également problématique puisque la pathologie a pu évoluer en intensité, en extension, voire des pathologies secondaires apparaître sans possibilité de suivi.

La sélection de la population de bovins non atteints d'un syndrome inflammatoire est également problématique puisqu'on ne peut être certain de l'absence de syndrome inflammatoire avant autopsie lors de la mesure des PPA. Cette difficulté à sélectionner une population de référence est fréquemment évoquée par les auteurs, une méta-analyse concernant les études sur pathologies respiratoires uniquement a d'ailleurs montré que 70 % des études étaient biaisées lors de la sélection des populations dites de référence (Abdallah et al. 2016).

De plus, la population utilisée est une population de cas référés, qui ont parfois déjà reçu un traitement anti-inflammatoire et dont la durée d'évolution de la pathologie est souvent rallongée : alors que les études se rapportent généralement au diagnostic d'une inflammation aiguë, beaucoup sont ici chronique évolutive, c'est-à-dire évoluant depuis trois semaines mais dont les stimuli phlogogènes persistent (Schelcher et al. 2014). Ceci peut donc expliquer en partie pourquoi les valeurs sont plus basses que celles attendues.

Les facteurs de variations des PPA (âge, sexe, stress du transport, statut physiologique, déshydratation notamment (Labouche 1964), (Corbière 2002)) ne sont pas non plus pris en compte dans cette étude pour avoir une approche globale mais aurait pu être étudiés. La conséquence de certains facteurs sur les PPA, comme le stress suite au transport est tout de même amoindrie par la faible distance séparant la plupart des élevages référents de l'ENVT (moins de 160 km, or l'étude de Phillips de 1984 montre qu'un transport de taurillons de courte durée sur une distance inférieure à 160 km n'engendrait pas d'élévation des concentrations de fibrinogène) et par le temps de repos accordé aux bovins à l'arrivée avant la réalisation des prélèvements sanguins.

Conclusions

Par cette étude nous avons cherché à montrer la performance diagnostique du fibrinogène et des protéines totales associées à l'albumine pour diagnostiquer des syndromes inflammatoires.

En effet, si le fibrinogène semble être dans cette étude rétrospective l'outil diagnostique le plus performant pour diagnostiquer un syndrome inflammatoire, à préférer aux protéines totales et aux globulines. Cependant, le fibrinogène reste un marqueur peu sensible et spécifique puisqu'une valeur seuil optimale de 4,9 g/L a été établie, correspondant à une sensibilité 68,4 % et une spécificité de 73,0 %. La moyenne des bovins atteints de syndrome inflammatoire est au-dessus de cette valeur seuil, hormis les bovins parasités. Les valeurs obtenues, notamment dans les cas de bovins atteints de RPT, une pathologie particulièrement bien documentée, sont toutefois moins élevées que dans la bibliographie, ce qui pourrait expliquer par le caractère chronique des pathologies lors de la présentation à l'ENVET. En effet, la population utilisée ici est une population de référés ne rendant pas les résultats extrapolables à une autre population de bovins. Les variations dues à l'âge, au sexe, au statut physiologique, à la race, au mode de vie, n'ont pas non plus été abordées dans cette étude et pourrait faire l'objet d'une étude ultérieure.

Une comparaison de la performance diagnostique du fibrinogène à celle de l'haptoglobine et de la protéine sérique A, deux outils diagnostiques très performants, sur les mêmes animaux, aurait pu être intéressante.

Bibliographie

1. ABDALLAH, A., HEWSON, J., FRANCOZ, D., SELIM, H. et BUCZINSKI, S., 2016. Systematic Review of the Diagnostic Accuracy of Haptoglobin, Serum Amyloid A, and Fibrinogen versus Clinical Reference Standards for the Diagnosis of Bovine Respiratory Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, juillet 2016, Vol. 30, n° 4, pp. 1356-1368.
2. ALAM, Mahabub, HASANUZZAMAN, Md, HASSAN, Mohammad Mahmudul, RAKIB, Tofazzal Md, HOSSAIN, Md Emran, RASHID, Md Harun, SAYEED, Md Abu, PHILIPS, Lindsay B et HOQUE, Md Ahasanul, 2018. Assessment of transport stress on cattle travelling a long distance (≈648 km), from Jessore (Indian border) to Chittagong, Bangladesh. *Veterinary Record Open*, 26 juin 2018, Vol. 5, n° 1.
3. BADOLATO, R., WANG, J. M., MURPHY, W. J., LLOYD, A. R., MICHIEL, D. F., BAUSSERMAN, L. L., KELVIN, D. J. et OPPENHEIM, J. J., 1994. Serum amyloid A is a chemoattractant: induction of migration, adhesion, and tissue infiltration of monocytes and polymorphonuclear leukocytes. *The Journal of Experimental Medicine*, 1 juillet 1994, Vol. 180, n° 1, pp. 203-209.
4. BANNIKOV, Gregory A., MATTOON, John S., ABRAHAMSEN, Eric J., PREMANANDAN, Christopher, GREEN-CHURCH, Kari B., MARSH, Antoinette E. et LAKRITZ, Jeffrey, 2007. Biochemical and enzymatic characterization of purified covalent complexes of matrix metalloproteinase-9 and haptoglobin released by bovine granulocytes in vitro. *American Journal of Veterinary Research*, septembre 2007, Vol. 68, n° 9, pp. 995-1004.
5. BAYDAR, Ersoy et DABAK, Murat, 2014. Serum iron as an indicator of acute inflammation in cattle. *Journal of Dairy Science*, janvier 2014, Vol. 97, n° 1, pp. 222-228.
6. BELLIER, Sylvain et CORDONNIER, Nathalie, 2010. Les valeurs usuelles en hématologie vétérinaire. *Revue Francophone des Laboratoires*, 1 mars 2010, Vol. 2010, n° 420, pp. 27-42.
7. BERRY, S.D., SHEEHY, P.A., WILLIAMSON, P., SHARP, J.A., MENZIES, K., LEFEVRE, C., DIGBY, M., NICHOLAS, K.R., WYNN, P.C. et SNELL, R.G., 2014. Significance, Origin, and Function of Bovine Milk Proteins: The Biological Implications of Manipulation or Modification. *Milk Proteins*, Elsevier, pp. 113-140.
8. BORGHETTI, Paolo, SALERI, Roberta, MOCCHEGIANI, Eugenio, CORRADI, Attilio et MARTELLI, Paolo, 2009. Infection, immunity and the neuroendocrine response. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 15 août 2009, Vol. 130, n° 3-4, pp. 141-162.
9. BRAUN, U., NUSS, K., WEHBRINK, D., RAUCH, S. et POSPISCHIL, A., 2008. Clinical and ultrasonographic findings, diagnosis and treatment of pyelonephritis in 17

cows. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, février 2008, Vol. 175, n° 2, pp. 240-248.

10. BRAUN, U., 2009. Traumatic pericarditis in cattle: clinical, radiographic and ultrasonographic findings. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, novembre 2009, Vol. 182, n° 2, pp. 176-186.
11. CAPIK, Sarah F., WHITE, Brad J., LARSON, Robert L., VAN ENGEN, Nicholas, CERNICCHIARO, Natalia, ENGELKEN, Terry J., LAKRITZ, Jeffrey, BALLOU, Michael A., HULBERT, Lindsey E., VANN, Rhonda C., CASWELL, Jeff L., JACOB, Gabriella, CARROLL, Jeffery A. et COETZEE, Johann F., 2017. Effect of oral administration of meloxicam prior to transport on inflammatory mediators and leukocyte function of cattle at feedlot arrival. *American Journal of Veterinary Research*, décembre 2017, Vol. 78, n° 12, pp. 1426-1436.
12. CARTER, Jane V., PAN, Jianmin, RAI, Shesh N. et GALANDIUK, Susan, 2016. ROC-ing along: Evaluation and interpretation of receiver operating characteristic curves. *Surgery*, juin 2016, Vol. 159, n° 6, pp. 1638-1645.
13. CECILIANI, F., CERON, J. J., ECKERSALL, P. D. et SAUERWEIN, H., 2012. Acute phase proteins in ruminants. *Journal of Proteomics*, 19 juillet 2012, Vol. 75, n° 14, pp. 4207-4231.
14. CECILIANI, Fabrizio, POCACQUA, Vanessa, PROVASI, Elena, COMUNIAN, Claudio, BERTOLINI, Alessandra, BRONZO, Valerio, MORONI, Paolo et SARTORELLI, Paola, 2005. Identification of the bovine alpha1-acid glycoprotein in colostrum and milk. *Veterinary Research*, décembre 2005, Vol. 36, n° 5-6, pp. 735-746.
15. CHATTERJEE, Surajit et MUKHERJEE, Tushar Kanti, 2014. Spectroscopic investigation of interaction between bovine serum albumin and amine-functionalized silicon quantum dots. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2014, Vol. 16, n° 18, pp. 8400.
16. CHORFI, Younès, LANEVSCHI-PIETERSMA, Anne, GIRARD, Vincent et TREMBLAY, Armand, 2004. Evaluation of variation in serum globulin concentrations in dairy cattle. *Veterinary Clinical Pathology*, 2004, Vol. 33, n° 3, pp. 122-127.
17. CONNER, J. G., ECKERSALL, P. D., WISEMAN, A., AITCHISON, T. C. et DOUGLAS, T. A., 1988. Bovine acute phase response following turpentine injection. *Research in Veterinary Science*, janvier 1988, Vol. 44, n° 1, pp. 82-88.
18. COOKE, R. F. et ARTHINGTON, J. D., 2013. Concentrations of haptoglobin in bovine plasma determined by ELISA or a colorimetric method based on peroxidase activity. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, juin 2013, Vol. 97, n° 3, pp. 531-536.

19. CORBIERE, F., 2002, Les marqueurs de l'inflammation chez les bovins: nature, physiopathologie et intérêt diagnostique, Thèse d'exercice vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 2002.
20. DE BUCK, Mieke, GOUWY, Mieke, WANG, Ji Ming, VAN SNICK, Jacques, OPDENAKKER, Ghislain, STRUYF, Sofie et VAN DAMME, Jo, 2016. Structure and Expression of Different Serum Amyloid A (SAA) Variants and their Concentration-Dependent Functions During Host Insults. *Current Medicinal Chemistry*, mai 2016, Vol. 23, n° 17, pp. 1725-1755.
21. DE GRAUW, Janny C., VAN DE LEST, Chris H. A. et VAN WEEREN, Paul René, 2011. A targeted lipidomics approach to the study of eicosanoid release in synovial joints. *Arthritis Research & Therapy*, 27 juillet 2011, Vol. 13, n° 4, pp. R123.
22. DESROCHERS, André et FRANCOZ, David, 2014. Clinical management of septic arthritis in cattle. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, mars 2014, Vol. 30, n° 1, pp. 177-203.
23. DRIEU, Claire. *Hématologie en médecine bovine et application à la réalisation d'une transfusion*. Thèse d'exercice vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 2009.
24. EK, N., 1972. The quantitative determination of fibrinogen in normal bovine plasma and in cows with inflammatory conditions. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 1972. Vol. 13, n° 2, pp. 175-184.
25. FALCONER, Gwen J. et CHAPMAN, P.N., 1977. An evaluation of five commonly used anticoagulants, in relation to the accuracy of haematological tests for bovine, ovine, equine and canine blood. *New Zealand Veterinary Journal*. avril 1977. Vol. 25, n° 4, pp. 86-89.
26. FECTEAU, Gilles, 2005. Management of peritonitis in cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, mars 2005, Vol. 21, n° 1, pp. 155-171.
27. FLOECK, Martina, 2007. Sonographic application in the diagnosis of pyelonephritis in cattle. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, février 2007, Vol. 48, n° 1, pp. 74-77.
28. GARRY, Franklyn B., 2010. Plasma Fibrinogen Measurement: Prognostic Value in Calf Bronchopneumonia? *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A*, 13 mai 2010, Vol. 31, n° 1-10, pp. 361-369.
29. GEORGE, Jeanne W., SNIPES, Joy et LANE, V. Michael, 2010. Comparison of bovine hematology reference intervals from 1957 to 2006. *Veterinary Clinical Pathology*, juin 2010, Vol. 39, n° 2, pp. 138-148.

30. GRUYS, E., TOUSSAINT, M.J.M., NIEWOLD, T.A. et KOOPMANS, S.J., 2005. Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University. Science*, novembre 2005, Vol. 6, n° 11, pp. 1045-1056.
31. GUTIÉRREZ, A. M., VILLA, M. I., MARSILLA, B. A., MARTINEZ-SUBIELA, S., MONTES, A. M. et CERÓN, J. J., 2015. Application of acute phase protein measurements in meat extract collected during routine veterinary inspection at abattoirs. *Research in Veterinary Science*, août 2015, Vol. 101, pp. 75-79.
32. HANTHORN, Christy J., DEWELL, Grant A., DEWELL, Renee D., COOPER, Vickie L., WANG, Chong, PLUMMER, Paul J. et LAKRITZ, Jeffrey, 2014. Serum concentrations of haptoglobin and haptoglobin-matrix metalloproteinase 9 (Hp-MMP 9) complexes of bovine calves in a bacterial respiratory challenge model. *BMC veterinary research*, 6 décembre 2014, Vol. 10, pp. 285.
33. HEEGAARD, P. M., GODSON, D. L., TOUSSAINT, M. J., TJØRNEHØJ, K., LARSEN, L. E., VIUFF, B. et RØNSHOLT, L., 2000. The acute phase response of haptoglobin and serum amyloid A (SAA) in cattle undergoing experimental infection with bovine respiratory syncytial virus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 23 novembre 2000, Vol. 77, pp. 151-159.
34. HERRICK, Sarah, BLANC-BRUDE, Olivier, GRAY, Andrew et LAURENT, Geoffrey, 1999. Fibrinogen. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, juillet 1999, Vol. 31, n° 7, pp. 741-746.
35. HIRVONEN, J. et PYÖRÄLÄ, S., 1998. Acute-phase response in dairy cows with surgically-treated abdominal disorders. *The Veterinary Journal*, janvier 1998, Vol. 155, n° 1, pp. 53-61.
36. HUMBLET, M.-F., COGHE, J., LEKEUX, P. et GODEAU, J.-M., 2004. Acute phase proteins assessment for an early selection of treatments in growing calves suffering from bronchopneumonia under field conditions. *Research in Veterinary Science*, août 2004, Vol. 77, n° 1, pp. 41-47.
37. HUMBLET, M.-F. et GODEAU, J.-M., 2005. L'haptoglobine, marqueur protéique de l'inflammation aigüe, dans l'espèce bovine, *Annales de Médecine Vétérinaire*, 2005, Vol. 149, pp. 20-33.
38. INABA, Yumi, TSURIFUNE, Kei, SASAZAKI, Shinji et MANNEN, Hideyuki, 2008. A New Tandem Repeat in Bovine Fibrinogen A α Gene, *Animal Biotechnology*, 17 avril 2008, Vol. 19, n° 2, pp. 122-126.
39. JAFARZADEH, Seyed Reza, NOWROUZIAN, Iradj, KHAKI, Zohreh, GHAMSARI, Seyed Mehdi et ADIBHASHEMI, Farajallah, 2004. The sensitivities and specificities of total plasma protein and plasma fibrinogen for the diagnosis of traumatic reticuloperitonitis in cattle. *Preventive Veterinary Medicine*, 30 août 2004, Vol. 65, n° 1-2, pp. 1-7.

40. JAIN, Sachin, GAUTAM, Vidhi et NASEEM, Sania, 2011. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, janvier 2011, Vol. 3, n° 1, pp. 118-127.
41. KANEKO, Jiro J., HARVEY, John W. et BRUSS, Michael, 2008. *Clinical biochemistry of domestic animals*.
42. KENT, J., 1992. Acute phase proteins: their use in veterinary diagnosis. *The British Veterinary Journal*, août 1992, Vol. 148, n° 4, pp. 279-282.
43. KRSEK-STAPLES, J. A. et WEBSTER, R. O., 1993. Ceruloplasmin inhibits carbonyl formation in endogenous cell proteins. *Free Radical Biology & Medicine*. février 1993, Vol. 14, n° 2, pp. 115-125.
44. LABOUCHE, Cl., 1964. La protéinémie chez la vache. *Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux*, 1964, Vol. 17, pp. 721-745.
45. LAI, I-Hsiang, TSAO, Jung Hsu, LU, Yi Ping, LEE, Jai Wei, ZHAO, Xin, CHIEN, Feng Lin et MAO, Simon J.T., 2009. Neutrophils as one of the major haptoglobin sources in mastitis affected milk. *Veterinary Research*, 2009, Vol. 40, n° 3.
46. LANNERGARD, A., FRIMAN, G. et LARSSON, A., 2003. Serum amyloid A: a novel serum marker for the detection of systemic inflammatory response in cystitis. *The Journal of Urology*, septembre 2003, Vol. 170, n° 3, pp. 804-806.
47. LUDWIG, Peter, LEIDINGER, Ernst F. et HOOIJBERG, Emma H., 2012. Evaluation of the fibrinogen antigenic turbidimetric assay as a screening method for measurement of fibrinogen concentration in dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, juin 2012, Vol. 41, n° 2, pp. 243-248.
48. LUMSDEN, J H, MULLEN, K et ROWE, R, 1980. Hematology and biochemistry reference values for female Holstein cattle. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, janvier 1980, Vol. 44, n° 1, pp. 24-31.
49. MARINI, I., MOSCHINI, R., DEL CORSO, A. et MURA, U., 2005. Chaperone-like features of bovine serum albumin: a comparison with alpha-crystallin. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, décembre 2005, Vol. 62, n° 24, pp. 3092-3099.
50. MAUGE, Laetitia et ALHENC-GELAS, Martine, 2014. Stability of coagulation parameters: review of available data, *Annales de Biologie Clinique*, 2014, 72 (2), pp. 141-145.
51. MCCONKEY, B., CROCKSON, R. A., CROCKSON, A. P. et WILKINSON, A. R., 1973. The effects of some anti-inflammatory drugs on the acute-phase proteins in rheumatoid arthritis. *The Quarterly Journal of Medicine*, octobre 1973, Vol. 42, n° 168, pp. 785-791.

52. MCSHERRY, B. J., HORNEY, F. D. et DEGROOT, J. J., 1970. Plasma Fibrinogen Levels in Normal and Sick Cows. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, juillet 1970, Vol. 34, n° 3, pp. 191-197.
53. MELLANBY, R. J., HENRY, J. P., CASH, R., RICKETTS, S. W., BEXIGA, R., TRUYERS, I. et MELLOR, D. J., 2009. Serum cardiac troponin I concentrations in cattle with cardiac and noncardiac disorders. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, août 2009, Vol. 23, n° 4, pp. 926-930.
54. METZNER, M., HORBER, J., RADEMACHER, G. et KLEE, W., 2007. Application of the glutaraldehyde test in cattle. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine*, novembre 2007, Vol. 54, n° 9, pp. 449-454.
55. MIESBACH, W., SCHENK, J., ALESCI, S. et LINDHOFF-LAST, E., 2010. Comparison of the fibrinogen Clauss assay and the fibrinogen PT derived method in patients with dysfibrinogenemia. *Thrombosis Research*, décembre 2010, Vol. 126, n° 6, pp. e428-e433.
56. MIESNER, Matt D. et REPPERT, Emily J., 2017. Diagnosis and Treatment of Hardware Disease. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, juillet 2017.
57. MIGITA, Kiyoshi, IZUMI, Yasumori, JIUCHI, Yuka, KOZURU, Hideko, KAWAHARA, Chieko, NAKAMURA, Minoru, NAKAMURA, Tadashi, AGEMATSU, Kazunaga, MASUMOTO, Junya, YASUNAMI, Michio, KAWAKAMI, Atsushi et EGUCHI, Katsumi, 2014. Serum amyloid A induces NLRP-3-mediated IL-1 β secretion in neutrophils. *PloS One*, 2014, Vol. 9, n° 5, pp. e96703.
58. MILLAR, H. R., SIMPSON, J. G. et STALKER, A. L., 1971. An evaluation of the heat precipitation method for plasma fibrinogen estimation. *Journal of Clinical Pathology*, décembre 1971, Vol. 24, n° 9, pp. 827-830.
59. MIRANDA-RIBERA, Alba, LECCHI, Cristina, BRONZO, Valerio, SCACCABAROZZI, Licia, SARTORELLI, Paola, FRANCIOSI, Federica et CECILIANI, Fabrizio, 2010. Down-regulatory effect of alpha 1-acid glycoprotein on bovine neutrophil degranulation. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, juillet 2010, Vol. 33, n° 4, pp. 291-306.
60. MOKHBER DEZFOULI, Mohammad Reza, LOTFOLLAHZADEH, Samad, SADEGHIAN, Sirous, KOJOURI, Gholam Ali, EFTEKHARI, Zohre, KHADIVAR, Farshid et BASHIRI, Ali, 2011. Blood electrolytes changes in peritonitis of cattle. *Comparative Clinical Pathology*, décembre 2012, 21(6), pp.1445-1449.
61. MOLENAAR, Adrian J., HARRIS, D. Paul, RAJAN, Gillian H., PEARSON, Monica L., CALLAGHAN, Megan R., SOMMER, Lilly, FARR, Vicki C., ODEN, Kim E.,

- MILES, Michelle C., PETROVA, Rosica S., GOOD, Laura L., SINGH, Kuljeet, MCLAREN, Robert D., PROSSER, Colin G., KIM, Kwang S., WIELICZKO, Robert J., DINES, Mark H., JOHANNESSEN, Kirsti M., GRIGOR, Murray R., DAVIS, Steven R. et STELWAGEN, Kerst, 2009. The acute-phase protein serum amyloid A3 is expressed in the bovine mammary gland and plays a role in host defence. *Biomarkers*, 1 février 2009, Vol. 14, n° 1, pp. 26-37.
62. MORETTI, Pierangelo, PALTRINIERI, Saverio, TREVISI, Erminio, PROBO, Monica, FERRARI, Annarita, MINUTI, Andrea et GIORDANO, Alessia, 2017. Reference intervals for hematological and biochemical parameters, acute phase proteins and markers of oxidation in Holstein dairy cows around 3 and 30 days after calving. *Research in Veterinary Science*, octobre 2017. Vol. 114, pp. 322-331.
63. MURATA, H., SHIMADA, N. et YOSHIOKA, M., 2004. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal*, juillet 2004, Vol. 168, n° 1, pp. 28-40.
64. NEVEU, Marie-Agnès, 2005. *Intérêts de l'haptoglobine dans les bronchopneumonies chez les veaux. Résultats d'un essai clinique avec inoculation des souches P. multocida et H. haemolytica*. Thèse d'exercice vétérinaire, Ecole Nationale vétérinaire de Lyon.
65. OGAWA, Satoru, TANAKA, Kenichi A., NAKAJIMA, Yasufumi, NAKAYAMA, Yoshinobu, TAKESHITA, Jun, ARAI, Masatoshi et MIZOBE, Toshiki, 2015. Fibrinogen Measurements in Plasma and Whole Blood: A Performance Evaluation Study of the Dry-hematology System. *Anesthesia & Analgesia*, 1 janvier 2015.
66. OTTER, Arthur, 2013. Diagnostic blood biochemistry and haematology in cattle. *In Practice*, janvier 2013, Vol. 35, n° 1, pp. 7-16.
67. PANOUSIS, Nikolaos, SIACHOS, Nektarios, KITKAS, Georgios, KALAITZAKIS, Emmanouil, KRITSEPI-KONSTANTINOOU, Maria et VALERGAKIS, Georgios E., 2018. Hematology reference intervals for neonatal Holstein calves. *Research in Veterinary Science*, juin 2018, Vol. 118, pp. 1-10.
68. PETERS, Theodore, 1995. The Albumin Molecule. In : *All About Albumin*, Elsevier. pp. 9-II.
69. PHILLIPS, W A, 1984. The effect of assembly and transit stressors on plasma fibrinogen concentration of beef calves. *Canadian Journal of Comparative Medicine*. janvier 1984. Vol. 48, n° 1, pp. 35-41.
70. PROHL, Annette, SCHROEDL, Wieland, RHODE, Heidrun et REINHOLD, Petra, 2015. Acute phase proteins as local biomarkers of respiratory infection in calves. *BMC Veterinary Research* [en ligne], 25 juillet 2015, Vol. 11.
71. PYÖRÄLÄ, S., HOVINEN, M., SIMOJOKI, H., FITZPATRICK, J., ECKERSALL,

- P. D. et ORRO, T., 2011. Acute phase proteins in milk in naturally acquired bovine mastitis caused by different pathogens. *Veterinary Record*, 21 mai 2011, Vol. 168, n° 20, pp. 535-535.
72. ROLAND, Leonie, DRILLICH, Marc et IWERSEN, Michael, 2014. Hematology as a diagnostic tool in bovine medicine. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, septembre 2014, Vol. 26, n° 5, pp. 592-598.
73. SANTOS, Magnun Nueldo Nunes dos, 2015. Haptoglobin: an emerging candidate for phenotypic modulation of sickle cell anemia? *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 1 novembre 2015, Vol. 37, n° 6, pp. 361-363.
74. SCHALM, O. W. et JAIN, Nemi C., 1986. *Schalm's veterinary hematology*. 4th ed. Philadelphia : Lea & Febiger.
75. SCHELCHER, F., CASSARD, H., CORBIÈRE, F., FOUCRAS, G., LACROUX, C., MAILLARD, R., MEYER, G. et RABOISSON, D., 2014. Bio-marqueurs sanguins des syndromes inflammatoires bovins. In : *Journées Nationales des GTV 2014*, Reims, 2014. pp. 237-246.
76. SCHELCHER, F., GOURREAU, J. M., NICOL, J-M., MAILLARD, R. et CHASTANT, S., 2008, *Maladies des Bovins*, France Agricole Editions.
77. SEPPÄ-LASSILA, L., ORRO, T., LEPAGE, J-P. et SOVERI, T., 2013. Reference values for acute phase proteins in calves and its clinical application. *Veterinary Record*, 5 octobre 2013, Vol. 173, n° 13, pp. 319.1-319.
78. SITRIN, Robert G., PAN, Pauline M., SRIKANTH, Sujata et TODD, Robert F., 1998. Fibrinogen Activates NF-κB Transcription Factors in Mononuclear Phagocytes. *The Journal of Immunology*, 1 août 1998, Vol. 161, n° 3, pp. 1462-1470.
79. SMITH, Bradford P. (éd.), 2009. *Large animal internal medicine*. 4th ed. St. Louis. Collections of samples and interpretation of laboratory tests, pp 373-436.
80. SUTTON, R.H. et HOBMAN, Brenda, 1975. The value of plasma fibrinogen estimations in cattle: A comparison with total leucocyte and neutrophil counts. *New Zealand Veterinary Journal*. mars 1975. Vol. 23, n° 3, pp. 21-27.
81. TAKAHASHI, Waka, NAKADA, Taka-aki, ABE, Ryuzo, TANAKA, Kumiko, MATSUMURA, Yosuke et ODA, Shigeto, 2014. Usefulness of interleukin 6 levels in the cerebrospinal fluid for the diagnosis of bacterial meningitis. *Journal of Critical Care*, août 2014, Vol. 29, n° 4.
82. TAMZALI, Y., GUELFI, J.F., BRAUN, J.P., 2001, Plasma fibrinogen measurement in the horse: comparison of Millar's technique with a chronometric technique and the QBC -Vet Autoreader™, *Research in Veterinary Science*, décembre 2001, n°3, pp.

83. TARGOŃSKA-STĘPNIAK, Bożena et MAJDAN, Maria, 2014. Serum amyloid A as a marker of persistent inflammation and an indicator of cardiovascular and renal involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators of Inflammation*, 2014.
84. TESSIER-MARTEAU, Anne, GENEVIÈVE, Franck, GODON, Alban, MACCHI, Laurent et ZANDECKI, Marc, 2010. Anomalies et erreurs de détermination de l'hémogramme avec les automates d'hématologie cellulaire. *Annales de biologie clinique*, juillet 2010, n° 4, pp. 393–407.
85. THRALL, Mary Anna, 2004. *Veterinary Hematology and Clinical Chemistry*.
86. TRIPLETT, D. A., 2000. Coagulation and bleeding disorders: review and update. *Clinical Chemistry*. août 2000. Vol. 46, n° 8 Pt 2, pp. 1260-1269.
87. TRUMEL, Catherine, GAILLARD, Elodie, AUMANN, Marcel et BRAUN, Jean-Pierre, 2018. La protéine sérique amyloïde A : un marqueur de la réaction inflammatoire aiguë chez le chat. *Le point vétérinaire*, mai 2018, Vol. 49, n° 385, pp. 34-36.
88. TSURUPA, Galina, PECHIK, Igor, LITVINOV, Rustem I., HANTGAN, Roy R., TJANDRA, Nico, WEISEL, John W. et MEDVED, Leonid, 2012. On the Mechanism of α C Polymer Formation in Fibrin. *Biochemistry*, 27 mars 2012, Vol. 51, n° 12, pp. 2526-2538.
89. VAN ENGEN, N. K., STOCK, M. L., ENGELKEN, T., VANN, R. C., WULF, L. W., KARRIKER, L. A., BUSBY, W. D., LAKRITZ, J., CARPENTER, A. J., BRADFORD, B. J., HSU, W. H., WANG, C. et COETZEE, J. F., 2014. Impact of oral meloxicam on circulating physiological biomarkers of stress and inflammation in beef steers after long-distance transportation. *Journal of Animal Science*, février 2014, Vol. 92, n° 2, pp. 498-510.
90. WEISEL, John W. et LITVINOV, Rustem I., 2017. Fibrin Formation, Structure and Properties. In : *Fibrous Proteins: Structures and Mechanisms*, pp. 405-456.
91. WEISS, Douglas J. et WARDROP, K. Jane, 2010. Chapitre 46 : Interpretation of Ruminant Leukocyte Responses. In : *Schalm's Veterinary Hematology*. pp. 307-313.
92. WITTEK, T., GROSCHE, A., LOCHER, L. F. et FÜRLI, M., 2010. Diagnostic accuracy of d-dimer and other peritoneal fluid analysis measurements in dairy cows with peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, octobre 2010, Vol. 24, n° 5, pp. 1211-1217.
93. WITTUM, T. E., YOUNG, C. R., STANKER, L. H., GRIFFIN, D. D., PERINO, L. J. et LITLEDIKE, E. T., 1996. Haptoglobin response to clinical respiratory tract disease in feedlot cattle. *American Journal of Veterinary Research*, mai 1996, Vol. 57,

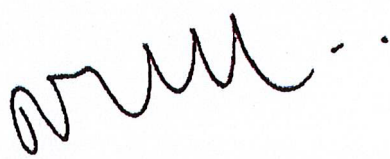
n° 5, pp. 646-649.


94. YAMADA, T., NOMATA, Y., SUGITA, O. et OKADA, M., 1993. A rapid method for measuring serum amyloid A protein by latex agglutination nephelometric immunoassay. *Annals of Clinical Biochemistry*, janvier 1993, Vol. 30, pp. 72-76.
95. YE, Richard D. et SUN, Lei, 2015. Emerging functions of serum amyloid A in inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, décembre 2015, Vol. 98, n° 6, pp. 923-929.
96. YOUNG, C. R., WITTUM, T. E., STANKER, L. H., PERINO, L. J., GRIFFIN, D. D. et LITTLEDIKE, E. T., 1996. Serum haptoglobin concentrations in a population of feedlot cattle. *American Journal of Veterinary Research*, février 1996, Vol. 57, n° 2, pp. 138-141.

AGREMENT SCIENTIFIQUE


En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, **Renaud MAILLARD**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Mathilde MOLMY** intitulée «**Marqueurs de l'inflammation chez les bovins : Corrélation chez les mêmes animaux entre les données cliniques et l'examen *Post-Mortem***» et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.


Fait à Toulouse, le 30 Août 2018
Professeur Renaud MAILLARD
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

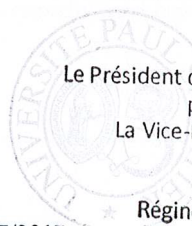

Vu :
La Directrice de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Isabelle CHMITELIN




Vu :
Le Président du jury :
Professeur Gérard CAMPISTRON

Vu et autorisation de l'impression :
Président de l'Université
Paul Sabatier
Monsieur Jean-Pierre VINEL

Mlle Mathilde MOLMY
a été admis(e) sur concours en : 2013
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 04/07/2017
a validé son année d'approfondissement le : 1/07/2018
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.


Le Président de l'Université Paul Sabatier
par délégation,
La Vice-Présidente de la CFVU


Régine ANDRE-OBRECHT

